



FranceAgriMer

NOVEMBRE 2012

Expertise réglementaire, technique et scientifique concernant l'enregistrement des huiles essentielles au regard du règlement REACH

Une étude réalisée par l'Ineris



LES ÉTUDES DE FranceAgriMer

Expertise réglementaire, technique et scientifique concernant l'enregistrement des huiles essentielles au regard du règlement REACH

Direction des Risques Chroniques

Pôle Dangers et impact sur le vivant

Unité « Évaluation en Écotoxicologie »

Client : FRANCEAGRIMER

Liste des personnes ayant participé à l'étude :

- Adrien TROISE
- Enrico MOMBELLI

PRÉAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	Laure GEOFFROY	Sandrine ANDRES	Eric THYBAUD
Qualité	Ingénieur de l'unité « Évaluation en Écotoxicologie »	Responsable de l'unité « Évaluation en Écotoxicologie »	Responsable du pôle « Dangers et impact sur le vivant »
Visa			

TABLE DES MATIÈRES

1. GLOSSAIRE	7
2. INTRODUCTION	8
3. CONTEXTE REGLEMENTAIRE	9
3.1 Analyse des exemptions d'enregistrement.....	9
3.2 Données requises dans la cadre du processus d'enregistrement du règlement REACH	10
3.2.1 Liste des données requises dans le dossier technique (Annexe VI du règlement REACH).....	13
3.2.2 Liste des données requises au titre des annexes VII et VIII du règlement REACH .	13
4. CONSIDÉRATIONS TECHNIQUES ET PROBLEMES DE FAISABILITÉ	27
4.1 Définition de l'identité des substances : spécificités liées à leur origine naturelle.....	27
4.1.1 Précision de l'identification.....	29
4.1.2 Comment déterminer la similarité des SNC ?.....	30
4.1.3 Comment choisir l'échantillon à tester ?	34
4.1.4 Conclusions.....	38
4.2 Stratégies d'évaluation.....	39
4.2.1 Regroupement des constituants	43
4.3 Identification des problèmes de faisabilité liés à la nature des SNC	45
4.3.1 L'hydrosolubilité et pression de vapeur.....	45
4.3.2 Le Kow	48
4.3.3 La bioaccumulation	51
4.3.4 La dégradation/biodegradation	53
4.4 Conclusions.....	59
5. LISTE DES INFORMATIONS NÉCESSITANT UNE ADAPTATION TECHNIQUE	60
5.1 Pour les données physico-chimiques	60
5.2 Pour les données toxicologiques	61
5.2.1 Irritation/corrosion oculaire.....	62
5.2.2 Irritation/corrosion cutanée.....	64
5.2.3 Sensibilisation cutanée.....	66
5.2.4 Mutagénicité	68
5.2.5 Toxicité aiguë	69
5.2.6 Toxicité spécifique pour certains organes cibles	70
5.2.7 Dangers par aspiration.....	71
5.2.8 Conclusion.....	71
5.3 Pour les données écotoxicologiques	72
5.3.1 Adaptations techniques.....	72
5.3.2 Problème d'évaluation.....	75
5.3.3 Conclusions.....	76

6. CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES	77
6.1 Constitution d'une annexe VII	77
6.1.1 Propriétés Physico-Chimiques	77
6.1.2 Toxicité pour la santé humaine	81
6.1.3 Toxicité pour l'environnement	82
6.2 Constitution de l'annexe VIII	83
6.2.1 Propriétés Physico-Chimiques	84
6.2.2 Toxicité pour la Santé Humaine	84
6.2.3 Toxicité pour l'environnement	85
6.2.4 Conclusion.....	87
7. DISPONIBILITÉ DE L'INFORMATION DANS LES GUIDES TECHNIQUES	87
8. CONCLUSION	91
9. ANNEXE	93
9.1 Liste des données requises dans le dossier technique (annexe vi du règlement reach)	93
9.1.1 Informations générales sur le déclarant	93
9.1.2 Identification de la substance	94
9.1.3 Informations sur la fabrication et l'utilisation ou les utilisations de la ou des substance(s)	95
9.1.4 Classification et étiquetage	95
9.1.5 Conseils d'utilisation sécurisée	95
9.1.6 Informations sur l'exposition pour les substances enregistrées en quantités comprises entre 1 et 10 tonnes par an par fabricant ou importateur	96
10. RÉFÉRENCES	97

1. GLOSSAIRE

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
BCF	Facteur de bioconcentration
CARACAL	Competent Authorities for ReAch & CLp
CAS	Chemical Abstracts Service
CLP	Classification Labelling and Packaging
CMR	Cancérogène Mutagène Reprotoxique
DNEL	Derived No Effect Level
EFEQ	European Federation of Essential Oils
EFFA	European Flavour and Fragrance Association
EINECS	European INventory of Existing chemical Commercial Substances
FAM	FranceAgriMer
HE	Huile essentielle
IUCLID	Internantional Uniform Chemical Information Database
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
Kow	Coefficient de partition octanol eau
LL50	lehal Loading Level provoquant 50% d'effet
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
PBT	substance Persistante Bioaccumable et Toxique
PEC	Predicted Environmental Concentration
PNEC	Predicted No Effect Concentration
PPP	Produits PhytoPharmaceutiques
QSAR	Quantative Structure Activity Relationship
REACH	Acronyme anglais pour : enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques
SIEF/FEIS	Substance Information Exchange Forum/Forum d'Echange d'Infomations sur les Substances
SNC	Substance Naturelle Complexe
TNsG	Technical Notes for Guidance
UVCB	Unknown or Variable composition Complex reaction products, or Biological materials
vPvB	Very Persistent, very Bioaccumable
WAF	Water Accomodated Fraction
WoE	Weight of Evidence

2. INTRODUCTION

La spécificité des substances d'origine naturelle et en particulier des huiles essentielles est la complexité de leur composition chimique, (par exemple, des huiles essentielles d'Eucalyptus peuvent contenir 5 constituants majoritaires appartenant à 3 groupes chimiques différents et 7 constituants minoritaires classés dangereux pour la santé humaine), et sa variabilité liée à un ensemble de facteurs biologiques et environnementaux conditionnant la qualité de la source de l'huile essentielle produite, mais aussi à la méthode d'extraction utilisée. En effet, les huiles essentielles sont généralement obtenues par des opérations d'hydrodistillation des plantes souvent réalisées par les agriculteurs dans des distilleries individuelles ou collectives dédiées à cette production. Cela peut se traduire réglementairement par la difficulté de caractériser ces substances de façon suffisamment précise et régulière en termes d'identité chimique ainsi qu'en termes de dangerosité.

La difficulté d'établir l'identité chimique des substances d'origine naturelle n'est pas nouvelle. Elle s'est traduite dans l'inventaire EINECS (the **E**uropean **I**nventory of **E**xisting **C**ommercial chemical **S**ubstances) publié en 1990 par l'appellation « *substances à composition inconnue ou variable, issues de procédés complexes ou de matériels biologiques avec une identification analytique restreinte* ». Une vingtaine d'années plus tard, cette difficulté perdure et le règlement REACH maintient cette définition pour sa mise en œuvre (l'acronyme anglais UVCB pour *Unknown or Variable composition, Complex reaction product or Biological material* est couramment utilisé pour les désigner).

Pour mémoire, le règlement CE 1907/2006 appelé règlement REACH a pour objectif l'amélioration des connaissances des substances mises sur le marché européen ainsi que la maîtrise des risques qu'elles peuvent présenter pour la santé humaine et pour l'environnement. Ainsi, les fabricants et importateurs mettant sur le marché une substance entrant dans le champ d'application de REACH à plus d'une tonne par an doivent fournir des données et démontrer que le risque lié à cette substance est maîtrisé. Un jeu minimal de données physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques, mais de taille variable et proportionnée en fonction de la bande de tonnage et de la dangerosité de la substance est alors requis afin de faire cette démonstration. Les contraintes en termes d'évaluation et de jeu de données sont précisées dans les annexes VI, VII et VIII du règlement REACH. En ce qui concerne les UVCB, en fonction de leur caractérisation, deux stratégies peuvent se présenter. La première étant de considérer la substance en tant que telle est de réaliser une évaluation des dangers en testant l'UVCB dans sa totalité, l'approche substance. La seconde, découlant du fait que les constituants des huiles essentielles peuvent être évalués par ailleurs, est de réaliser l'évaluation des dangers à partir des dangers représentés par les constituants séparément, l'approche constituant.

Ce document concernant l'adaptation des exigences d'informations standard pour les Substances Naturelles Complexes (SNC) d'origine végétale se concentre sur les exigences décrites dans les annexes VII et VIII en adéquation avec les prochaines échéances d'enregistrement.

3. CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE

3.1 ANALYSE DES EXEMPTIONS D'ENREGISTREMENT

Le règlement 1907/2006 prévoit des exemptions possibles à l'obligation d'enregistrement.

Outre les substances déjà considérées comme enregistrées, une liste de substances considérées comme non dangereuses et pour lesquelles suffisamment de données sont disponibles est présentée à l'annexe IV de ce règlement. Parmi cette liste, se trouvent la pâte de cellulose, les sirops de maïs déshydratés qui sont des substances d'origine naturelle. Aucune huile essentielle ou concrète n'est mentionnée dans cette liste.

L'annexe V quant à elle présente une liste de critères formulés de façon très générale. Les substances remplissant ces critères peuvent être exemptées de l'obligation d'enregistrement. Parmi les différentes entrées de l'Annexe V :

- l'entrée 8 indique que les substances présentes dans la nature et différentes de celles énumérées au point 7, si elles ne sont pas chimiquement modifiées, sauf si elles répondent aux critères de classification comme substances dangereuses conformément au règlement (CE) n°1272/2008, ou si elles sont persistantes, bioaccumulables et toxiques ou très persistantes et très bioaccumulables conformément aux critères définis à l'annexe XIII, ou si elles ont été identifiées conformément à l'article 59, paragraphe 1, au moins deux ans auparavant, en tant que substances suscitant un degré de préoccupation équivalent, comme énoncé à l'article 57, point f),
- l'entrée 9 indique que les substances suivantes obtenues à partir de sources naturelles, si elles ne sont pas chimiquement modifiées, sauf si elles répondent aux critères de classification comme substances dangereuses conformément à la directive 67/548/CEE, à l'exception des substances uniquement classées en tant que substances inflammables [R10], irritantes pour la peau [R38] ou irritantes pour les yeux [R36], ou si elles sont persistantes, bioaccumulables et toxiques ou très persistantes et très bioaccumulables conformément aux critères définis à l'annexe XIII, ou si elles ont été identifiées, conformément à l'article 59, paragraphe 1, au moins deux ans auparavant, en tant que substances suscitant un degré de préoccupation équivalent, comme énoncé à l'article 57, point f) : graisses végétales, huiles végétales, cires végétales; graisses animales, huiles animales, cires animales; acides gras en C6-24 et leurs sels de potassium, sodium, calcium et magnésium; glycérol,

peuvent être exemptées de l'obligation d'enregistrement.

Le document « guide pour l'Annexe V : Exemptions de l'obligation d'enregistrement » indique clairement que les huiles essentielles ne sont pas concernées par l'entrée 9.

Pour l'entrée 8, les notions de « substances présentes dans la nature » et « non chimiquement modifiées » sont essentielles et définies dans la façon suivante dans le règlement REACH :

- Les substances présentes à l'état naturel correspondent à un matériau inerte ou vivant présent tel quel dans la nature, qui n'est soumis à aucun traitement chimique ou qui est extrait de l'air par des moyens quelconques ou traité physiquement par des procédés exclusivement manuels, mécaniques ou gravitationnels, par dissolution dans l'eau, par flottation ou par chauffage uniquement en vue d'éliminer l'eau
- Conformément à l'article 3, paragraphe 40, une «substance non modifiée chimiquement» signifie «une substance dont la structure chimique demeure inchangée, même si elle a été soumise à un processus ou à un traitement chimique ou à un processus physique de transformation minéralogique, par exemple pour éliminer les impuretés».

Ainsi, si une substance subit une modification chimique d'un ou plusieurs de ses constituants initialement présents dans la substance naturelle, conduisant par conséquent à une modification de la structure chimique, cette substance n'est plus couverte par l'exemption parce qu'elle n'est pas conforme aux conditions de l'article 3, paragraphe 40, même si elle a été extraite uniquement par des moyens visés à l'article 3, paragraphe 39.

De plus, les substances concernées ne doivent pas répondre aux critères de classification comme substances dangereuses conformément au règlement CLP. Une substance naturelle ne peut donc pas bénéficier de cette exemption si elle est mentionnée à l'annexe 6 du CLP ou bien si le fabricant ou l'importateur de la substance a déterminé qu'elle répond aux critères définis à l'annexe I du CLP. De plus, une substance naturelle remplissant les critères de l'annexe XIII c'est-à-dire une substance considérée comme PBT et/ou vPvB, ou suscitant un niveau de préoccupation équivalent, ne peut être exemptée d'enregistrement. Une substance suscitant un niveau de préoccupation équivalent conformément à l'article 57, point f), et qui figure sur la liste des substances candidates (conformément à l'article 59, paragraphe 1) depuis au moins deux ans, ne peut plus bénéficier de cette exemption et doit être enregistrée.

Il est également à noter qu'il est mentionné dans le document guide concernant l'annexe V que dans tous les cas, la charge de la preuve reste au fabricant/importateur qui souhaite utiliser cette exemption pour sa substance. Une absence d'informations sur les propriétés d'une substance ne peut pas être équivalente à une absence de propriétés dangereuses. De nombreuses substances qui peuvent relever de la catégorie des «substances présentes dans la nature» ne présentent pas de suffisamment d'informations disponibles pour pouvoir conclure qu'elles ne sont pas dangereuses. Le fait d'exempter de telles substances porterait atteinte aux objectifs de REACH qui incluent la collecte des informations sur les substances afin de déterminer leurs risques potentiels.

3.2 DONNÉES REQUISES DANS LA CADRE DU PROCESSUS D'ENREGISTREMENT DU RÈGLEMENT REACH

Selon l'article 6.1 du règlement REACH, et sauf disposition contraire, tout fabricant ou importateur d'une substance, telle quelle ou contenue dans un ou plusieurs mélanges, en quantités de 1 tonne ou plus par an soumet une demande d'enregistrement à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

L'article 10 précise les informations à transmettre à des fins générales d'enregistrement. Ainsi, un enregistrement visé à l'article 6 ou à l'article 7, paragraphes 1 ou 5, comprend toutes les informations suivantes :

- a) un dossier technique contenant :
 - i) l'identité du ou des fabricants ou importateurs, (conformément à l'annexe VI, section 1);
 - ii) l'identité de la substance, (conformément à l'annexe VI, section 2) ;
 - iii) des informations sur la fabrication et la ou les utilisations de la substance, (conformément à l'annexe VI, section 3). Ces informations couvrent l'ensemble des utilisations identifiées du déclarant. Ces informations peuvent inclure, si le déclarant le juge utile, les catégories pertinentes d'usage et d'exposition ;
 - iv) la classification et l'étiquetage de la substance (conformément à l'annexe VI, section 4) ;
 - v) des conseils d'utilisation de la substance, (conformément à l'annexe VI, section 5) ;
 - vi) des résumés d'étude relatifs aux informations découlant de l'application des annexes VII à X I;
 - vii) des résumés d'études consistants relatifs aux informations découlant de l'application des annexes VII à X I, si l'annexe I le prescrit ;
 - viii) une indication des informations soumises conformément aux points iii), iv), vi), vii) ou b), qui ont été examinées par un évaluateur choisi par le fabricant ou par l'importateur et ayant une expérience appropriée ;
 - ix) des propositions d'essais lorsqu'elles sont énumérées dans les annexes IX et X ;
 - x) pour les substances en quantités comprises entre 1 et 10 tonnes, des informations concernant l'exposition conformément à l'annexe VI, section 6 ;
 - xi) une demande indiquant quelles informations, parmi celles visées à l'article 119, paragraphe 2, le fabricant ou l'importateur estime ne pas devoir être publiées sur Internet conformément à l'article 77, paragraphe 2, point e), y compris les raisons pour lesquelles la publication de ces informations risque d'être préjudiciable à ses intérêts commerciaux ou à ceux d'autres parties intéressées.
- b) un rapport sur la sécurité chimique quand il est exigé conformément à l'article 14 dans le format spécifié à l'annexe I.

L'évaluation de la sécurité chimique est effectuée et un rapport sur la sécurité chimique est donc établi pour toutes les substances faisant l'objet d'un enregistrement, en quantités égales ou supérieures à 10 tonnes par an par déclarant.

Le rapport sur la sécurité chimique contient l'évaluation de la sécurité chimique, qui est effectuée conformément soit pour chaque substance, telle quelle ou contenue dans un mélange ou dans un article, soit pour un groupe de substances. Cependant l'évaluation de la sécurité chimique ne doit pas être effectuée pour une substance présente dans un mélange si la concentration de la substance dans ce mélange est inférieure au plus faible des niveaux suivants :

- a) les concentrations applicables, définies au tableau figurant à l'article 3, paragraphe 3, de la directive 1999/45/CE ;
- b) les limites de concentration spécifiques définies à l'annexe VI, partie 3, du 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 ; pour les substances classées comme dangereuses pour le milieu aquatique, si un facteur de multiplication (ci-après dénommé "facteur M") a été fixé à l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil, la valeur seuil figurant à l'annexe I, tableau 1.1, dudit règlement, ajustée à l'aide de la méthode de calcul définie à l'annexe I, section 4.1, de ce même règlement;
- c) les limites de concentration visées à l'annexe II, partie B, de la directive 1999/45/CE ;
- d) les limites de concentration visées à l'annexe III, partie B, de la directive 1999/45/CE ;
- e) les limites de concentration spécifiques mentionnées dans une entrée convenue dans l'inventaire des classifications et des étiquetages visé à l'article 42 du règlement (CE) n°1272/2008; pour les substances classées comme dangereuses pour le milieu aquatique, si un facteur m a été fixé dans une entrée convenue dans l'inventaire des classifications et des étiquetages visé à l'article 42 du règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil, la valeur seuil figurant à l'annexe I, tableau 1.1, dudit règlement, ajustée à l'aide de la méthode de calcul définie à l'annexe I, section 4.1, de ce même règlement;
- f) 0,1 % masse/masse (w/w) si la substance satisfait aux critères visés à l'annexe XIII du présent règlement.

L'évaluation de la sécurité chimique d'une substance doit comprendre les 4 étapes suivantes :

- a) une évaluation des dangers pour la santé humaine ;
- b) une évaluation des dangers physicochimiques ;
- c) une évaluation des dangers pour l'environnement ;
- d) une évaluation des caractères persistants, bioaccumulables et toxiques (PBT) et des caractères très persistants et très bioaccumulables (vPvB).

Si, à la suite des étapes précédemment décrites, le déclarant conclut que la substance répond aux critères pour une des classes ou catégories de danger décrites à l'annexe I du règlement (CE) n°1272/2008 ou qu'elle est considérée comme une substance chimique PBT ou vPvB, l'évaluation de la sécurité chimique comporte les mesures supplémentaires suivantes:

- a) une évaluation de l'exposition, y compris la production de scénarios d'exposition (ou la détermination des catégories d'usage et d'exposition pertinentes, le cas échéant) et une estimation de l'exposition ;
- b) la caractérisation des risques.

Les scénarios d'exposition (les catégories d'usage et d'exposition, le cas échéant), l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des risques portent sur l'ensemble des utilisations identifiées du déclarant.

3.2.1 LISTE DES DONNÉES REQUISES DANS LE DOSSIER TECHNIQUE (ANNEXE VI DU RÈGLEMENT REACH)

La liste des informations à présenter dans le dossier technique est présentée en ANNEXE

3.2.2 LISTE DES DONNÉES REQUISES AU TITRE DES ANNEXES VII ET VIII DU RÈGLEMENT REACH

Les exigences en matière d'informations standard pour les substances fabriquées ou importées en quantités comprises entre 1 à 10 et 10 à 100 tonnes sont présentées dans les Annexes VII et VIII du règlement REACH.

Pour un tonnage compris entre 1 à 10 tonnes les données requises sont présentées dans le Tableau 3-1.

Tableau 3-1 : Données requises au titre de l'annexe VII du règlement REACH

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
Données physico-chimiques	
État de la substance à 20° C et 101,3 kPa	
Point de fusion/congélation	L'étude ne doit pas être réalisée en dessous d'une limite inférieure de -20° C.
Point d'ébullition	<p>L'étude ne doit pas être réalisée:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour les gaz; ou • pour les solides dont le point de fusion se situe au-delà de 300° C ou qui se décomposent avant d'avoir atteint leur point d'ébullition. Dans ce cas, le point d'ébullition à pression réduite peut être estimé ou mesuré; ou • pour les substances qui se décomposent avant d'avoir atteint leur point d'ébullition (par exemple auto-oxydation, réarrangement, dégradation, décomposition, etc.).
Densité relative	<p>L'étude ne doit pas être réalisée:</p> <ul style="list-style-type: none"> • si la substance n'est stable en solution que dans un solvant particulier et si la densité de la solution est similaire à celle du solvant. Dans ce cas, il suffit d'indiquer si la densité de la solution est plus élevée ou moins élevée que celle du solvant; ou • si la substance est un gaz. Dans ce cas, une estimation fondée sur un calcul est faite à partir de son poids moléculaire et des lois des gaz parfaits.
Pression de vapeur	<p>L'étude ne doit pas être réalisée si le point d'ébullition se situe au-delà de 300° C.</p> <p>Si le point d'ébullition se situe entre 200° C et 300° C, une valeur limite obtenue à l'aide d'une mesure ou d'une méthode de calcul reconnue est suffisante</p>
Tension superficielle	<p>L'étude doit être réalisée seulement si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en se fondant sur la structure, une activité superficielle est prévue ou prévisible ou • l'activité superficielle est une propriété souhaitée de la matière <p>Si l'hydrosolubilité de la substance est inférieure à 1 mg/l à 20° C, l'essai ne doit pas être réalisé</p>

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
Hydrosolubilité	<p>L'étude ne doit pas être réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si la substance est hydrolytiquement instable à pH 4, 7 et 9 (demi-vie inférieure à douze heures); ou • si la substance est facilement oxydable dans l'eau <p>Si la substance apparaît comme "non soluble" dans l'eau, il est procédé à un test limite jusqu'à la limite de détection de la méthode d'analyse</p>
Coefficient de partage n-octanol/eau	<p>L'étude ne doit pas être réalisée si la substance est inorganique. Si l'essai ne peut être effectué (par exemple parce que la substance se décompose, a une activité superficielle importante, réagit violemment pendant l'essai ou ne se dissout pas dans l'eau ou dans l'octanol, ou parce qu'il n'est pas possible d'obtenir une substance suffisamment pure), il y a lieu de fournir une valeur calculée pour le log P, ainsi que des précisions sur la méthode de calcul.</p>
Point d'éclair	<p>L'étude ne doit pas être réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si la substance est inorganique; ou • si la substance contient uniquement des composants organiques volatils dont le point d'éclair est supérieur à 100°C pour les solutions aqueuses; ou • si le point d'éclair estimé se situe au-delà de 200°C; ou • si le point d'éclair peut être prédit avec précision par interpolation à partir de matières caractérisées existantes.
Inflammabilité	<p>L'étude ne doit pas être réalisée:</p> <ul style="list-style-type: none"> • si la substance est un solide qui possède des propriétés explosives ou pyrophoriques. <p>Ces propriétés doivent toujours être examinées avant d'examiner l'inflammabilité; ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour les gaz, si la concentration du gaz inflammable dans un mélange avec des gaz inertes est si faible que, dans un mélange avec l'air, la concentration reste à tout moment en deçà de la limite inférieure; ou • s'il s'agit de substances qui s'enflamment spontanément au contact de l'air.

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
Propriétés explosives	<p>L'étude ne doit pas être réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • s'il n'y a aucun groupe chimique associé à des propriétés explosives présentées par la molécule; ou • si la substance contient des groupes chimiques associés à des propriétés explosives qui comprennent l'oxygène et si le bilan d'oxygène calculé est inférieur à -200; ou • si la substance organique ou un mélange homogène de substances organiques contient des groupes chimiques associés à des propriétés explosives, mais que l'énergie de décomposition exothermique est inférieure à 500 J/g et si le début de la décomposition exothermique se situe en deçà de 500°C; ou • si, pour des mélanges de substances oxydantes inorganiques (division 5.1 des Nations Unies) avec des matières organiques, la concentration de la substance oxydante inorganique : <ul style="list-style-type: none"> - est inférieure à 15 % en masse si la substance est rattachée aux groupes d'emballage I (matières très dangereuses) ou II (matières moyennement dangereuses) des Nations Unies - est inférieure à 30 % en masse si la substance est rattachée au groupe d'emballage III (matières faiblement dangereuses) des Nations Unies. <p>Note: Aucun essai de propagation de la détonation, ni de sensibilité au choc détonant n'est requis si l'énergie de décomposition exothermique des matières organiques est inférieure à 800 J/g.</p>
Température d'auto-inflammation	<p>L'étude ne doit pas être réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si la substance est explosive ou s'enflamme spontanément dans l'air à température ambiante; ou • pour les liquides non inflammables dans l'air, par exemple sans point d'éclair jusqu'à 200°C; ou • pour les gaz sans plage d'inflammabilité; ou • pour les solides, si la substance a un point de fusion inférieur à 160°C, ou si les résultats provisoires excluent un auto-échauffement de la substance jusqu'à 400°C.

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
Propriétés comburantes	<p>L'étude ne doit pas être réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si la substance est explosive; ou • si la substance est hautement inflammable; ou • si la substance est un peroxyde organique; ou • si la substance ne peut pas présenter de réaction exothermique avec des matières combustibles, par exemple sur la base de la structure chimique (par exemple: substances organiques ne contenant pas d'atomes d'oxygène ou d'halogène, ces éléments n'étant pas liés chimiquement à l'azote ou à l'oxygène, ou substances inorganiques ne contenant pas d'atomes d'oxygène ou d'halogène). <p>Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai dans son intégralité pour les solides si l'essai préliminaire indique clairement que la substance a des propriétés comburantes.</p> <p>Il convient de noter que, comme il n'existe aucune méthode d'essai permettant de déterminer les propriétés comburantes des mélanges gazeux, ces propriétés doivent être évaluées à l'aide d'une méthode d'estimation fondée sur la comparaison entre le potentiel d'oxydation des gaz d'un mélange, d'une part, et celui de l'oxygène dans l'air, d'autre part.</p>
Granulométrie	L'étude ne doit pas être réalisée si la substance est commercialisée ou utilisée sous une forme non solide ou granulaire.
Données toxicologiques	
<p>Irritation ou corrosion cutanée</p> <p>L'évaluation de cet effet comprend les étapes consécutives suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. une évaluation des données humaines et animales disponibles, 2. une évaluation de la réserve acide ou alcaline, 3. une étude in vitro de la corrosion cutanée, 4. une étude in vitro de l'irritation cutanée. 	<p>Les étapes 3 et 4 ne sont pas nécessaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si les informations disponibles indiquent que les critères sont remplis pour une classification comme corrosive en contact avec la peau ou irritante pour les yeux; ou • si la substance est inflammable dans l'air à température ambiante; ou • si la substance est classée comme très toxique au contact de la peau; ou • si une étude de toxicité aiguë par voie cutanée ne fait apparaître aucune irritation cutanée jusqu'au niveau de dose limite (2000 mg/kg de poids corporel).

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
<p>Irritation oculaire</p> <p>L'évaluation de cet effet comprend les étapes consécutives suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. une évaluation des données humaines et animales disponibles, 2. une évaluation de la réserve acide ou alcaline, 3. une étude <i>in vitro</i> de l'irritation oculaire. 	<p>L'étape 3 n'est pas nécessaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si les informations disponibles indiquent que les critères sont remplis pour une classification comme corrosive en contact avec la peau ou irritante pour les yeux; ou • si la substance est inflammable dans l'air à température ambiante
<p>Sensibilisation cutanée</p> <p>L'évaluation de cet effet comprend les étapes consécutives suivantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. une évaluation des données humaines, animales et autres disponibles, 2. un essai <i>in vivo</i> 	<p>L'étape 2 n'est pas nécessaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si les informations disponibles indiquent que les critères sont remplis pour une classification comme corrosive en contact avec la peau ou irritante pour les yeux; ou • si la substance est un acide fort (pH < 2,0) ou une base forte (pH > 11,5); ou • si la substance est inflammable dans l'air à température ambiante. <p>L'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques de Murins (ELGL) est la méthode privilégiée pour les essais <i>in vivo</i>. Ce n'est que dans des circonstances exceptionnelles qu'un autre essai doit être utilisé. L'utilisation d'un autre essai est à justifier.</p>
<p>Mutagenicité</p> <p>1. Étude <i>in vitro</i> de mutations géniques sur des bactéries</p>	<p>Des études de mutagenicité supplémentaires doivent être envisagées en cas de résultat positif.</p>
<p>Toxicité aiguë</p> <p>1. par voie orale</p>	<p>Les études ne doivent en général pas être réalisées si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la substance est classée comme corrosive au contact de la peau. <p>L'étude ne doit pas être réalisée si une étude sur la toxicité aiguë par inhalation est disponible.</p>

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
Données écotoxicologiques	
<p>Toxicité aquatique</p> <p>Essais de toxicité à court terme sur invertébrés (espèce préférentielle daphnies)</p> <p>Le déclarant peut envisager d'effectuer des essais de toxicité à long terme, et non à court terme.</p> <p>Étude d'inhibition de croissance sur plantes aquatiques (algues de préférence)</p>	<p>L'étude ne doit pas être réalisée:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s'il y a des circonstances atténuantes indiquant que la toxicité aquatique est improbable, par exemple si la substance est fortement insoluble dans l'eau ou s'il est peu probable que la substance traverse des membranes biologiques, • si une étude de toxicité aquatique à long terme sur les invertébrés est disponible, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • si des informations appropriées concernant la classification et l'étiquetage en matière d'environnement sont disponibles <p>L'étude de toxicité aquatique à long terme sur daphnies (Annexe VII, point 9.1.5) est considérée si la substance est peu soluble dans l'eau.</p> <p>L'étude ne doit pas être réalisée s'il y a des circonstances atténuantes indiquant que la toxicité aquatique est improbable, par exemple si la substance est fortement insoluble dans l'eau ou s'il est peu probable que la substance traverse des membranes biologiques.</p>
<p>Dégradation</p> <p>Biotique</p> <p>Biodégradabilité facile</p>	<p>L'étude ne doit pas être réalisée si la substance est inorganique</p>

Les données requises au titre de l'Annexe VII du règlement REACH pour les substances dont le tonnage est supérieur à 10 tonnes sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 3-2 : Données requises au titre de l'annexe VIII du règlement REACH

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
Données toxicologiques	
Irritation cutanée Irritation cutanée in vivo	L'étude ne doit pas être réalisée: <ul style="list-style-type: none"> • si la substance est classée comme corrosive pour la peau ou comme irritante pour la peau; ou • si la substance est un acide fort (pH < 2,0) ou une base forte (pH > 11,5); ou <ul style="list-style-type: none"> • si la substance est inflammable dans l'air à température ambiante; ou <ul style="list-style-type: none"> • si la substance est classée comme très toxique au contact de la peau; ou <ul style="list-style-type: none"> • si une étude de toxicité aiguë par voie cutanée ne fait pas apparaître d'irritation cutanée jusqu'au niveau de la dose limite (2000 mg/kg de poids corporel).
Irritation oculaire Irritation oculaire in vivo	L'étude ne doit pas être réalisée : <ul style="list-style-type: none"> • si la substance est classée comme irritante pour les yeux avec risque de lésions oculaires graves; ou • si la substance est classée comme corrosive pour la peau et à condition que le déclarant ait classé la substance comme irritante pour la peau; ou • si la substance est un acide fort (pH < 2,0) ou une base forte (pH > 11,5); ou <ul style="list-style-type: none"> • si la substance est inflammable dans l'air à température ambiante.

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
<p>Mutagénicité</p> <p>Étude in vitro de cytogénicité sur cellules de mammifères ou étude in vitro du micronoyau</p> <p>Étude in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères, en cas de résultat négatif à l'annexe VII, point 8.4.1. et à l'annexe VIII, point 8.4.2.</p>	<p>L'étude ne doit normalement pas être réalisée:</p> <ul style="list-style-type: none"> • si des données suffisantes provenant d'un essai de cytogénicité in vivo sont disponibles ou • si la substance est connue comme substance cancérigène de catégorie 1 ou 2 ou mutagène catégorie 1, 2 ou 3. <p>L'étude ne doit normalement pas être réalisée si des données suffisantes, provenant d'un essai in vivo fiable de mutation génique sur cellules de mammifères, sont disponibles.</p> <p>Des études de mutagénicité in vivo appropriées sont envisagées si l'une des études de génotoxicité visées aux annexes VII ou VIII donne un résultat positif.</p>
<p>Toxicité aiguë</p>	<p>Les études ne doivent en général pas être réalisées si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • la substance est classée comme corrosive au contact de la peau. <p>Outre la voie orale (8.5.1), dans le cas des substances autres que des gaz, les informations visées aux points 8.5.2 et 8.5.3 sont fournies pour au moins une autre voie. Le choix de la deuxième voie dépend de la nature de la substance et de la voie probable de l'exposition humaine. S'il n'existe qu'une seule voie d'exposition, il y a lieu de fournir des informations pour cette voie uniquement.</p>
<p>Par inhalation</p>	<p>Les essais par inhalation sont appropriés si l'exposition d'êtres humains par inhalation est probable compte tenu de la pression de vapeur de la substance et/ou de la possibilité d'exposition à des aérosols, des particules ou des gouttelettes de taille inhalable.</p>
<p>Par voie cutanée</p>	<p>Les essais par voie cutanée sont appropriés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. si l'inhalation de la substance est improbable; 2. si un contact cutané lors de la production et/ou de l'utilisation est probable; et 3. si les propriétés physicochimiques et toxicologiques donnent à penser qu'il est possible que le taux d'absorption cutanée soit important.

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
<p>Toxicité par administration répétée</p> <p>Étude de toxicité à court terme par administration répétée (28 jours), une seule espèce, male et femelle, voie d'administration la plus appropriée, compte tenu de la voie probable de l'exposition humaine.</p>	<p>L'étude de toxicité à court terme (28 jours) ne doit pas être réalisée:</p> <ul style="list-style-type: none"> • si une étude de toxicité subchronique (90 jours) ou chronique fiable est disponible, à condition qu'une espèce, un dosage, un solvant et une voie d'administration appropriées aient été utilisées; ou • si une substance subit une désintégration immédiate et s'il existe des données suffisantes sur les produits de dissociation; ou • si une exposition humaine pertinente peut être exclue, conformément à l'annexe IX, section 3. <p>La voie d'administration appropriée est choisie sur la base des éléments suivants :</p> <p>Les essais par voie cutanée sont appropriés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) si l'inhalation de la substance est improbable; et 2) si un contact cutané lors de la production et/ou de l'utilisation est probable; et 3) si les propriétés physicochimiques et toxicologiques donnent à penser qu'il est possible que le taux d'absorption cutanée soit important. <p>Les essais par inhalation sont appropriés si l'exposition d'êtres humains par inhalation est probable compte tenu de la pression de vapeur de la substance et/ou de la possibilité d'exposition à des aérosols, des particules ou des gouttelettes de taille inhalable.</p> <p>L'étude de toxicité subchronique (90 jours) (annexe IX, point 8.6.2) est proposée par le déclarant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si la fréquence et la durée de l'exposition humaine montrent qu'une étude à plus long terme est appropriée et que l'une des conditions suivantes est remplie : <ul style="list-style-type: none"> = d'autres données disponibles indiquent que la substance pourrait avoir une propriété dangereuse qu'une étude de toxicité à court terme ne permet pas de détecter; ou = des études toxicocinétiques conçues de manière appropriée révèlent une accumulation de la substance ou de ses métabolites dans certains tissus ou organes, qu'une étude de toxicité à court terme pourrait ne pas détecter, mais qui risque de produire des effets nocifs après une exposition prolongée. <p>Des études supplémentaires sont proposées par le déclarant ou peuvent être exigées par l'Agence conformément aux articles 40 ou 41 dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • non-identification d'un NOAEL dans l'étude de 28 ou 90 jours, sauf si la raison de cette non-identification réside dans l'absence d'effets toxiques nocifs; ou • toxicité suscitant une préoccupation particulière (par exemple des effets sérieux/graves); <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • indication de l'existence d'un effet dont les éléments disponibles ne permettent pas la caractérisation toxicologique et/ou la caractérisation des risques. Dans ces cas-là, il peut également être préférable de réaliser des études toxicologiques spécifiques visant à étudier l'effet en cause (par exemple: immunotoxicité, neurotoxicité);

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
	<p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • caractère inapproprié de la voie d'exposition utilisée dans l'étude initiale par administration répétée, compte tenu de la voie d'exposition humaine probable, et impossibilité de procéder à une extrapolation de voie à voie; ou • préoccupation particulière concernant l'exposition (par exemple: utilisation dans des produits de consommation entraînant des niveaux d'exposition proches des niveaux de dose auxquels on peut s'attendre à une toxicité pour l'être humain); <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • non-détection, dans l'étude de 28 ou 90 jours, d'effets apparus dans des substances dont la structure moléculaire présente une relation manifeste avec celle de la substance étudiée.
<p>Toxicité pour la reproduction</p> <p>Dépistage de la toxicité pour la reproduction/le développement, une seule espèce (OCDE 421 ou 422), si les informations disponibles sur les substances ayant une structure apparentée, les estimations de la R(Q)SA ou les méthodes in vitro n'indiquent pas que la substance pourrait être toxique pour le développement.</p>	<p>L'étude ne doit pas être réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • s'il est avéré que la substance est un cancérogène génotoxique et que des mesures appropriées de gestion des risques sont mises en œuvre; <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • s'il est avéré que la substance est un mutagène sur cellules germinales et que des mesures appropriées de gestion des risques sont mises en œuvre; <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • si une exposition humaine peut être exclue, conformément à la section 3 de l'annexe IX; <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • si une étude de toxicité est disponible au stade du développement prénatal (annexe IX, point 8.7.2) ou pour la reproduction sur deux générations (annexe IX, point 8.7.3). <p>Si une substance est connue pour avoir des effets néfastes sur la fertilité, répond aux critères de classification des catégories 1 ou 2 pour la classe R60, et que les données disponibles conviennent à une évaluation robuste des risques, il ne sera pas nécessaire de procéder à d'autres essais en matière de fertilité. Il faut, toutefois, envisager des essais portant sur la toxicité au stade du développement.</p> <p>Si une substance est connue pour être à l'origine d'une toxicité sur le développement, répond aux critères de classification des catégories 1 ou 2 pour la classe R61, et que les données disponibles conviennent à une solide évaluation des risques, il ne sera pas nécessaire de procéder à d'autres essais en matière de toxicité au stade du développement. Il faudra toutefois envisager des essais concernant les effets sur la fertilité.</p>

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
	<p>Dans les cas où les effets nocifs potentiels sur la fertilité ou le développement suscitent de sérieuses préoccupations, le déclarant peut proposer de remplacer l'étude de dépistage par une étude de toxicité sur le développement prénatal (annexe IX, point 8.7.2) ou une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations (annexe IX, point 8.7.3).</p>
<p>Toxicocinétique</p> <p>Évaluation du comportement toxicocinétique de la substance, dans la mesure où cette évaluation peut être effectuée sur la base des informations pertinentes disponibles</p>	
<p>Informations écotoxicologiques</p>	
<p>Essais de toxicité à court terme sur des poissons : le déclarant peut considérer réaliser des essais de toxicité à long terme, et non à court terme.</p>	<p>L'étude ne doit pas être réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • s'il y a des circonstances atténuantes indiquant que la toxicité aquatique est improbable, par exemple si la substance est fortement insoluble dans l'eau, ou s'il est peu probable que la substance traverse des membranes biologiques, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • si une étude de toxicité aquatique à long terme sur des poissons est disponible. <p>L'étude de toxicité aquatique à long terme décrite à l'annexe IX est considérée si l'évaluation de la sécurité chimique conformément à l'annexe I indique qu'il est nécessaire d'approfondir l'examen des effets sur les organismes aquatiques. Le choix du ou des essais appropriés sera fonction des résultats de l'évaluation de la sécurité chimique.</p> <p>L'étude de toxicité aquatique à long terme sur des poissons (annexe IX, point 9.1.6) est considérée si la substance est peu soluble dans l'eau.</p>

COLONNE 1 INFORMATIONS STANDARD EXIGÉES	COLONNE 2 RÈGLES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX ADAPTATIONS PAR RAPPORT À LA COLONNE 1
Étude de l'inhibition respiratoire sur boue activée	<p>L'étude ne doit pas être réalisée:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s'il n'y a pas d'émission vers une installation de traitement des eaux usées; <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • s'il y a des circonstances atténuantes indiquant que la toxicité microbienne est improbable, par exemple si la substance est fortement insoluble dans l'eau; ou • s'il est constaté que la substance est facilement biodégradable et que les concentrations d'essai utilisées se situent dans une gamme de concentrations que l'on peut s'attendre à observer dans les eaux usées arrivant dans une installation de traitement. <p>L'étude peut être remplacée par un essai d'inhibition de la nitrification si les données disponibles montrent que la substance est probablement un inhibiteur de croissance ou de fonction microbienne, en particulier des bactéries nitrifiantes.</p>
Dégradation	<p>D'autres essais de dégradation sont considérés si l'évaluation de la sécurité chimique, effectuée conformément à l'annexe I, qu'il est nécessaire d'approfondir l'étude de la dégradation de la substance. Le choix du ou des essais appropriés sera fonction des résultats de l'évaluation de la sécurité chimique.</p>
Abiotique	
Hydrolyse en tant que fonction du pH.	<p>L'étude ne doit pas être réalisée:</p> <ul style="list-style-type: none"> • si la substance est facilement biodégradable; ou • si la substance est fortement insoluble dans l'eau <p>Remarque : cependant la notion de substance insoluble n'existe pas pour un évaluateur.</p>
Devenir et comportement dans l'environnement	
Dépistage de l'adsorption/désorption	<p>L'étude ne doit pas être réalisée:</p> <ul style="list-style-type: none"> - si, sur la base des propriétés physicochimiques, on peut s'attendre à ce que la substance possède un faible potentiel d'adsorption (par exemple parce que la substance présente un faible coefficient de partage octanol/eau); ou - si la substance et ses produits de dégradation pertinents se décomposent rapidement.

L'ensemble de ces données est donc requis pour le dossier d'enregistrement pour les substances dont le tonnage est inférieur à 100 tonnes/an et les données techniques ainsi que celles listées à l'annexe VII pour les substances dont le tonnage est compris entre 1 et 10 tonnes/an. Pour ces différents champs, si le déclarant décide de ne pas soumettre la donnée, une justification doit toutefois être apportée et celle-ci doit s'appuyer soit sur un jugement d'expert, soit sur une impossibilité de réalisation technique.

Les règles générales d'adaptation du régime d'essais standard sont déterminées dans l'annexe XI de REACH et le règlement 134/2009CE modifiant celle-ci. Les différents points évoqués dans cette annexe sont les adaptations liées aux essais n'apparaissant pas comme nécessaires du point de vue scientifique pour les raisons suivantes :

- des données sur les propriétés physicochimiques, sur l'environnement et la santé humaine existent. L'utilisation de données humaines historiques y est également abordée,
- des éléments de preuve provenant de plusieurs sources d'informations indépendantes permettent de formuler une conclusion,
- des résultats de modèles valides QSAR indiquent la présence ou l'absence d'une propriété dangereuse particulière,
- des résultats obtenus à partir de méthodes *in vitro* appropriées peuvent indiquer la présence d'une certaine propriété dangereuse ou peuvent avoir du poids par rapport à une conception mécanistique qui peut être importante pour l'évaluation,
- Les substances dont les propriétés physicochimiques, toxicologiques et écotoxicologiques sont probablement similaires ou suivent un schéma régulier en raison de leur similarité structurelle peuvent être considérées comme un groupe ou une "catégorie" de substances. L'application du concept de groupe exige que les propriétés physicochimiques, les effets sur la santé humaine et l'environnement, ainsi que le devenir dans l'environnement puissent être prédits sur la base de données relatives à une ou des substances de référence appartenant au même groupe, par interpolation vers d'autres substances du groupe (méthode des références croisées). Les similarités peuvent être fondées sur un groupe fonctionnel commun, des précurseurs communs et/ou la probabilité de produits de dégradation communs résultant des processus physiques et biologiques, donnant naissance à des substances structurellement similaires, ou un profil constant de la variation de la puissance des propriétés dans l'ensemble de la catégorie.

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: par exemple, des substances très volatiles, hautement réactives ou instables ne peuvent être utilisées, un mélange de la substance avec l'eau peut engendrer un risque de feu ou une explosion, ou le radiomarquage de la substance, exigé lors de certaines études, n'est pas possible.

Sur la base du ou des scénarios d'exposition élaborés dans le cadre du rapport sur la sécurité chimique, les essais mentionnés aux sections 8.6 et 8.7 de l'annexe VIII peuvent ne pas être effectués. La justification se fonde sur une évaluation approfondie et rigoureuse de l'exposition qui doit remplir l'un des critères suivants:

- l'ensemble des expositions concernées tout au long du cycle de vie de la substance prouvent l'absence d'exposition ou une exposition négligeable dans tous les scénarios de fabrication et pour toutes les utilisations identifiées, une DNEL ou une PNEC pertinente et appropriée peut être obtenue sur la base des résultats des données d'essais disponibles, et la comparaison de la DNEL ou de la PNEC obtenue avec les résultats de l'évaluation de l'exposition montre que les expositions sont toujours nettement inférieures à la DNEL ou à la PNEC obtenue.
- démontrer que pour la totalité du cycle de vie de la substance, tous les scénarios pertinents se déroulent dans les conditions strictement contrôlées.
- lorsque la substance est incorporée dans un article au sein duquel elle est durablement intégrée dans une matrice ou, à défaut, confinée rigoureusement par des moyens techniques (la substance n'est pas rejetée pendant la durée de son cycle de vie, la probabilité que des travailleurs, la population ou l'environnement soient exposés à la substance dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles est négligeable; et la substance est traitée conformément aux conditions strictement contrôlées, à tous les stades de fabrication et de production, y compris la gestion des déchets de la substance durant ces stades).

De plus, des informations complémentaires sont apportées par les différents documents guides développés dans le cadre du règlement REACH mais aussi couvrant différentes réglementations comme celle pour les biocides et les produits phytosanitaires.

Les points spécifiques présentant des difficultés notamment liées à la nature de la substance sont recensés dans le paragraphe suivant.

4. CONSIDÉRATIONS TECHNIQUES ET PROBLEMES DE FAISABILITÉ

4.1 DÉFINITION DE L'IDENTITÉ DES SUBSTANCES : SPÉCIFICITÉS LIÉES À LEUR ORIGINE NATURELLE

Selon l'article 3 du règlement REACH, une substance est définie comme un élément chimique et ses composés à l'état naturel ou obtenus par un processus de fabrication, y compris tout additif nécessaire pour en préserver la stabilité et toute impureté résultant du processus mis en œuvre, mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de la substance ou modifier sa composition. Ceci différencie clairement une substance d'un composé chimique et implique qu'une substance peut être constituée de plusieurs constituants.

Le premier problème auquel se heurtent les substances naturelles complexes (SNC) est leur définition. Elles ont été préenregistrées voire enregistrées en tant qu'UVCB en raison de la variabilité potentiellement importante de leur composition chimique, le nombre important de constituants et leur origine végétale. Pour une même substance naturelle complexe, la variabilité dépendra principalement de différents facteurs que sont : les lots, la zone géographique d'origine, la période de production et le mode de récolte.

Cependant le degré de complexité et d'incertitude concernant ces substances est très variable.

Certaines sont assez précisément définies ou/et peuvent être assimilées à des substances monoconstituant de part leurs compositions. C'est le cas par exemple de l'huile d'orange douce constituée à près de 95 % de d-limonène. Pour l'huile essentielle de thym, chénotype thymol, les deux composés principaux le cymène et le thymol peuvent représenter jusqu'à 85 % des constituants. Aussi, toute substance complexe dont la composition peut être suffisamment régulière et définie à ce niveau de précision (pour les constituants pertinents), doit pouvoir être considérée comme une substance multi-constituant.

D'autres SNC sont moins clairement définies et leur composition plus complexe comme la concrète de sauge sclarée pour laquelle seule la composition de la fraction volatile est élucidée ou l'huile essentielle de vétiver.

Les avantages et les inconvénients de définir et évaluer une substance en tant que mono, multi-constituants, ont déjà été analysés et sont reportés dans le rapport INERIS concernant les substances d'origine naturelle (INERIS, 2010). Le considérant 45 du règlement REACH indique que « L'inventaire des substances chimiques existant sur le marché communautaire (EINECS) **ayant regroupé certaines substances complexes dans une entrée unique**, les substances UVCB (substances de composition inconnue ou variable, produits de réactions complexes ou matériels biologiques) **peuvent**, pour les mêmes raisons, être enregistrées **comme une substance unique** dans le cadre du présent règlement, malgré leur composition variable, **à condition que les propriétés dangereuses ne diffèrent pas considérablement et garantissent la même classification** ». L'ensemble de la profession semble tenir particulièrement à cette identité d'UVCB pour deux raisons principales. La première étant l'association entre la nature biologique de la substance et sa variabilité et l'UVCB ce qui permet d'être différencié de l'industrie chimique bien que le but soit bien ici de répondre à des contraintes réglementaires liées aux produits chimiques. La seconde étant de conserver des « substances complètes et complexes » permettant de mettre en avant la synergie de ces constituants pour se démarquer des substances issues de l'industrie chimique, dans un but commercial.

L'EFEO (European Federation of Essential Oils) recommande de différencier 2 types de SNC : les types 1 pour lesquels au moins 90 % de la composition sont caractérisés et les types 2, pour lesquels la caractérisation est inférieure à 90 % (EFEO, 2009). Ce découpage, en ajoutant une subdivision au sein du type1 mono/multi-constituant, a le mérite de mettre en évidence ces différences mais s'applique surtout aux huiles essentielles et n'apporte pas de clarification pour les autres SNC.

Le document guide concernant « l'identification et la désignation des substances dans le cadre de REACH et CLP » mentionne que lorsque la composition chimique d'une substance d'origine biologique est connue, la substance doit être identifiée, selon les cas, soit comme substance mono- soit comme substance multiconstituant. Le fait de qualifier une substance d'UVCB a pour conséquence que toute modification significative de la source ou du processus conduirait probablement à l'obtention d'une substance différente qui devrait être à nouveau enregistrée. Si une substance est identifiée comme « substance multiconstituant », la substance peut être dérivée d'une source différente et/ou obtenue par différents processus tant que la composition de la substance finale reste dans l'intervalle spécifié. Ainsi, un nouvel enregistrement ne serait pas exigé.

Ainsi, deux questions fondamentales se posent:

- 1) Jusqu'à quelle précision est-il nécessaire d'identifier une SNC à des fins d'enregistrement ?
- 2) Comment intégrer cette variabilité qualitative et quantitative pour déterminer que deux substances sont identiques ?

4.1.1 PRÉCISION DE L'IDENTIFICATION

La désignation des UVCB d'origine naturelle peut se limiter en général au nom de l'espèce biologique et au procédé d'extraction (ex. : huile de citron, pressée à froid). Le document guide concernant l'identification et la désignation des substances dans le cadre de REACH et CLP (ECHA, 2012a) indique que pour une substance UVCB, tous les constituants connus et tous les constituants présents dans des concentrations $\geq 10\%$ doivent être spécifiés par au moins un nom IUPAC en anglais et de préférence un numéro CAS. Les constituants pertinents pour la classification et l'évaluation des propriétés PBT de la substance doivent toujours être identifiés par ces mêmes identifiants, indépendamment de leur concentration. Ainsi, le seuil minimal de prise en compte des constituants classés dangereux (ou critère équivalent, comme les PBT/vPvB) est de 0,1 % masse/masse (ECHA, 2008a ; ECHA, 2012b). Ceci signifie donc bien que pour désigner une SNC il est nécessaire de mentionner **les constituants connus préoccupants** jusqu'à une concentration de 0,1 %.

Il n'y a cependant pas d'obligation d'identifier totalement la composition de la substance, puisque ce sont « les constituants connus » qui sont évoqués. D'autres paramètres d'identification des substances peuvent compléter l'identification tels que :

- Une description générique de la composition chimique
- Une empreinte chromatographique ou tout autre type d'empreinte
- Un document de référence (par exemple, ISO)
- Des paramètres physico-chimiques (par exemple le point d'ébullition)
- Tous numéros référencés (le numéro du Colour Index, le numéro AISE)

Par exemple :

- pour le lavandin grosso, la norme ISO 8902 :2009, les profils chromatographiques, la densité relative, l'indice de réfraction, le pouvoir rotatoire, la miscibilité dans l'éthanol à 70 ou 75 %, l'indice d'acide, d'ester pourraient être fournis afin d'identifier son huile essentielle.
- pour la concrète de sauge sclérée les informations concernant la composition de la phase volatile, les chromatogrammes, publications, pourraient être fournies.

Il faut noter que l'absence d'obligation d'élucider complètement la composition de l'UVCB est liée au fait que lors de l'évaluation de la substance, sous-entendu, la réalisation des tests requis, les constituants inconnus sont pris en compte dans les résultats de toxicité et d'écotoxicité puisque c'est la substance telle quelle qui est testée. Le résultat est donc une toxicité ou écotoxicité intrinsèque pour laquelle la totalité des constituants participent. Cependant, si la composition n'est pas que complexe mais aussi variable, il peut être difficile de justifier que les essais ont été réalisés sur des lots suffisamment représentatifs lorsqu'on ne peut identifier quel composant contribue le plus à l'effet observé.

Dans le contexte d'une approche alternative, lors de laquelle l'évaluation se fait à partir des propriétés « par constituants » comme recommandée par l'EFFA et l'EFEO, les effets dus à la fraction de composition inconnue ne peuvent être déterminés.

4.1.2 COMMENT DÉTERMINER LA SIMILARITÉ DES SNC ?

Les règles établies pour définir la similarité entre 2 substances s'appuie principalement sur celles utilisées pour définir l'EINECS. Les données requises au titre de l'Annexe VI sont utilisées pour définir cette similarité. La détermination de la similarité des substances est une condition indispensable dans le processus d'enregistrement sous REACH. L'obligation de partager des données au sein d'un SIEF dans l'objectif de soumettre conjointement l'enregistrement de sa substance implique en toute première étape de déterminer si les substances pré-enregistrées sont similaires ou pas. Il faut aussi noter que des substances qui ne sont pas considérées comme identiques peuvent, cependant, être considérées comme structurellement analogues, sur la base d'un jugement d'experts. Un partage de données peut, néanmoins, être possible pour ces substances si cela est justifié scientifiquement (cf le guide technique de l'ECHA : partage de données).

Déterminer si deux substances sont identiques, revient à définir une variabilité acceptable, et donc de décider des critères et des seuils qui définiront la gamme de variabilité couverte par l'enregistrement, ainsi que le choix des substances sur lesquelles les essais doivent être réalisés. Il est alors nécessaire de déterminer une substance « standard » couvrant l'ensemble des enregistrements et une ou plusieurs substances « spécifiques » représentatives sur lesquelles l'évaluation des dangers et éventuellement des risques doit être menée.

Les variations de la composition chimique de ces produits naturels proviennent de l'origine géographique, des variations de climat, des variations entre espèces de la même famille, la partie de la plante. Les normes notamment ISO pour les huiles essentielles tiennent compte de ces sources de variabilité puisque par exemple la norme NF ISO 3515 concernant l'huile essentielle de lavande (*Lavandula*

angustifolia Mill.) présente les caractéristiques des huiles de lavande spontanée et de lavande clonale de diverses origines géographiques. Les méthodes de récolte et d'extraction et leur combinaison peuvent également faire varier la composition de ces substances : l'extraction peut être réalisée sur du « vert broyé », des fagots séchés ou uniquement de sommités fleuries, par hydro-distillation ou CO₂ supercritique.

Toutes ces variations sont généralement couvertes par un unique numéro EINECS mais s'agit-il des variations de composition d'une même substance ou de substances différentes obtenues à partir de la même espèce de plante ?

Le considérant 45 du règlement indique que deux UVCB couvertes par un même numéro EINECS peuvent être enregistrées comme une même substance si malgré leur composition variable, **les propriétés dangereuses ne diffèrent pas considérablement et garantissent la même classification**

Cependant peu de recommandations ont été formulées sur ce sujet. Les principes de base sont les suivants :

- Une UVCB est considérée par convention comme une seule substance (active) dont la pureté est définie à 100 %
- La solution à tester doit être une composition type représentative dont il faudra cependant justifier le choix en montrant qu'elle permet de couvrir de façon adéquate les risques potentiellement associés aux différents constituants (ex. : constituants les plus toxiques aux concentrations les plus élevées)
- Un extrait d'une même espèce végétale subissant un nouveau procédé est une nouvelle substance UVCB
- Deux extraits chimiquement très proches mais issus de deux espèces différentes sont également deux substances UVCB différentes

Le document guide (ECHA, 2012a) ne liste que quelques cas pour lesquels deux UVCB sont différentes :

- Une substance UVCB présentant une distribution étroite de ses constituants n'est pas considérée comme équivalente à une UVCB ayant une composition plus large et inversement. Selon l'exemple choisi cela signifie que des UVCB décrites avec des constituants identiques peuvent ne pas être considérées comme identique.
- Une substance qui est caractérisée par une espèce/genre n'est pas considérée comme identique à une substance isolée d'une autre espèce/d'un autre genre
- Un extrait purifié ou un concentré est considéré comme une substance différente de l'extrait. Ainsi, la concrète de sauge sclarée et le sclaréol sont identifiés comme deux substances différentes.

Lors du CARACAL de Février 2010, il a été évoqué que des UVCB pourraient être couvertes par le même dossier d'enregistrement si elles sont couvertes par le même EINECS et que les dangers et la classification de ces substances soient les mêmes : *« As a chemical derivate of an extract will not contain the same constituents as the parent extract, it shall be regarded as a different substance. This rule may have as a consequence that the identification by name and description deviates from the earlier EINECS name and description. At the time of*

the setting up of the EINECS inventory, extracts from different processes, different solvents and even physical or chemical derivatives were often covered under one single entry. These substances may be registered as a single substance under REACH, provided that the hazardous properties do not differ and warrant the same classification. However, there may be reasons, e.g broad substance description in EINECS, to identify several different substances under one EINECS number". Au final, le document mentionne que le règlement REACH ne prévoit aucun rôle de l'ECHA dans la constitution des SIEF et que la similitude des substances résulte d'un accord entre fabricants et importateurs.

Au-delà de ces considérations générales, aucune recommandation n'est spécifiée dans les documents guide de l'ECHA concernant la détermination d'une composition « typique » qui permet de couvrir par un même enregistrement les membres d'un même SIEF.

D'autres réglementations telles que Biocide et PPP sont confrontées à ce problème de détermination d'équivalence de substance. Dans le TNsG sur l'évaluation de l'équivalence technique des substances réglementées sous la Directive 98/8/EC, l'équivalence est définie comme étant la détermination de la similarité de la composition chimique et du profil de danger d'une substance produite par différentes sources. Si la substance issue d'une nouvelle source possède une composition chimique similaire et un niveau de danger similaire ou inférieur, comparé à la substance de la source de référence, la nouvelle source peut alors être considérée comme équivalente à la source de référence. La source de référence est définie comme étant celle sur laquelle l'évaluation des risques initiale a été réalisée. Le terme « différentes sources » couvre les cas suivants :

- Une substance active venant de nouveaux ou différents fabricants
- Lors de changements de site de fabrication
- Quand le process ou la qualité des matériaux de départ est modifié

Un arbre de décision est mentionné dans lequel deux niveaux d'approches sont décrits (Figure 4-1). Cet arbre décrit le raisonnement à tenir pour des substances mono et multiconstituant puisqu'il est fondé en partie sur la présence et le profil de danger d'impureté, notion qui n'existe pas pour une UVCB. Cependant, cette démarche pourrait s'appliquer à des SNC pour lesquelles un constituant supplémentaire apparaît ou est absent de certains lots. Dans ce cas la question essentielle devrait être de savoir si la présence ou l'absence de ce constituant modifie le profil de danger de la substance. Si ce n'est pas le cas, les substances pourraient être considérées comme identiques si elles respectent les critères d'identification des UVCB d'origine biologique qui seraient : être issue de même espèce/genre de plante et obtenu selon le même process. Les données concernant le profil de danger peuvent être des données existantes ou basées sur des estimations QSAR.

Par la saisine 2008BCT0004, de l'AFSSAPS aujourd'hui rebaptisée ANSM, émet des recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques. L'approche fondée sur l'équivalence à une HE prise comme référence y est abordée. Elle repose sur la comparaison entre l'HE à caractériser et l'HE prise comme référence. La substance de référence est alors définie comme étant connue, dont les profils analytiques et toxicologiques sont disponibles et validés.

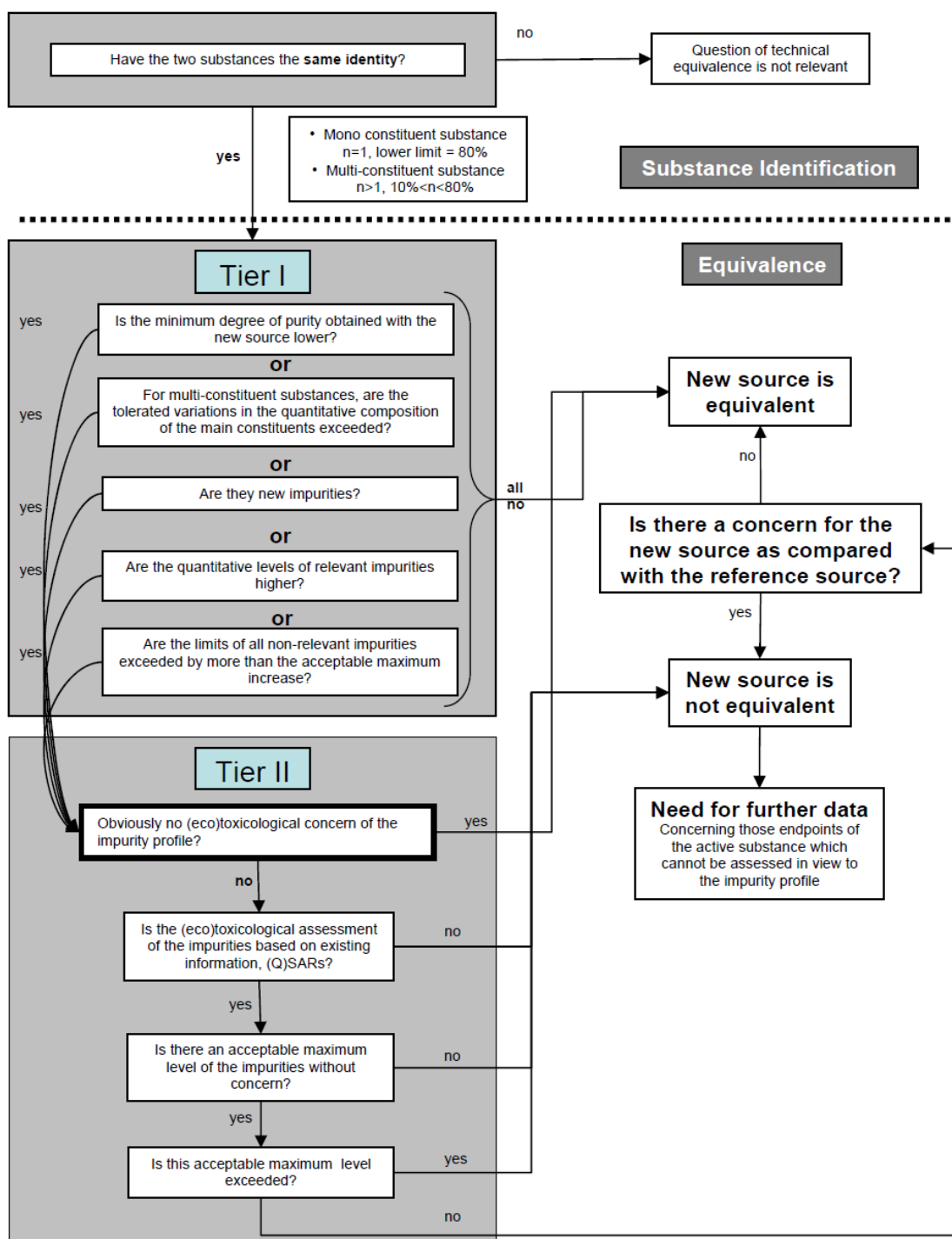


Figure 4-1 : Arbre de décision sur l'équivalence des sources selon le TNSG sur l'évaluation de l'équivalence technique des substances couvertes par la directive 98/8/CE

L'étape d'identification de constituants d'une HE est primordiale puisqu'elle permet de comparer l'huile essentielle considérée aux HE connues et dont les éléments constitutifs du danger sont caractérisés soit en tant que mélange, soit en tant que substances prises individuellement.

En croisant l'ensemble de ces informations, la similarité entre 2 SNC devrait au moins s'établir à partir de l'identification de la source biologique (genre/espèce), du process utilisé (il reste cependant à définir le degré de précision du process, jusqu'où est-il nécessaire d'aller dans sa description ?), l'estimation des dangers ce qui peut revenir à considérer la classification de celle-ci.

4.1.3 COMMENT CHOISIR L'ÉCHANTILLON À TESTER ?

Le choix de l'échantillon à tester peut être rapproché du choix de la substance de référence. L'EFFA recommande pour une SNC dont un seul constituant est suspecté de présenter des propriétés dangereuses, de sélectionner l'échantillon pour lequel ce constituant est proche du 95^{ème} percentile de son maximum. Pour les concrètes et les absolues dont la composition n'est que partiellement élucidée, la même règle pourrait être utilisée sur la fraction identifiée, généralement la partie volatile.

Ces recommandations sont cohérentes avec une approche pire cas réaliste généralement utilisé par les experts en évaluation de substances à savoir privilégier l'évaluation du contexte le plus défavorable en première approche. Dans ce cas ce serait choisir la composition de l'UVCB pour laquelle la proportion de constituants dangereux la plus importante est présente.

Exemple du lavandin grosso :

La composition du lavandin grosso selon les données fournies par France Agrimer est présentée dans le Tableau 4-1. Ce tableau présente les gammes de concentrations des différents constituants ainsi que leurs classifications harmonisées (figurant à l'annexe VI du règlement CLP) ou/et notifiées à l'inventaire de l'ECHA (<http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>). Dans cet inventaire, plusieurs classifications peuvent être proposées pour la même substance résultant des différences d'évaluation par les notifiants. Le nombre de classifications différentes est indiqué dans l'avant-dernière colonne du tableau. Dans la dernière colonne est reportée la classification soutenue par le plus grand nombre de notifiants, quand il était impossible de hiérarchiser les dangers, ou/et la classification jugée « la plus sévère ».

Au vue de la distribution présentée ci-dessous, seul le limonène fait l'objet d'une classification harmonisée. Il est classé pour les dangers physico-chimiques, la santé humaine et l'environnement. Pour ce constituant, l'approche pire cas serait donc de choisir comme échantillon représentatif une huile contenant près de 1,5 % de limonène correspondant à la borne supérieure de la gamme de concentration.

Si les classifications proposées dans l'inventaire de l'ECHA sont prises en compte, 25 constituants font l'objet d'une proposition de classification. 11 constituants présentent des propriétés correspondant à un danger physique, 23 constituants remplissent les critères de danger pour la santé humaine et, pour l'environnement, 14 constituants sont classés.

Il est impossible de hiérarchiser les dangers physico-chimiques, pour la santé humaine et l'environnement, ni même à l'intérieur de chaque catégorie (sensibilisation vs. toxicité orale par exemple). Par contre, compte-tenu de la nature particulière des UVCB, il est possible en s'appuyant sur une approche pire cas et sur la base des informations disponibles de justifier une composition pour un danger physique constituée des teneurs extrêmes en constituants classés pour ce danger. Une autre composition pourrait être utilisée pour chacun ou plusieurs des dangers concernant la santé humaine avec la plus importante fraction pour les constituants classés pour ce danger et de même pour l'environnement.

Dans le cas du lavandin, les dangers physiques pourraient être testés avec une substance contenant les ratios maximaux d' α -pinène (1 %), camphène (0,5 %), β -pinène (1 %), sabinène (0,5 %), myrcène (1,5 %), limonène (1,5 %), (Z) β -ocimène (2 %), octanone-3 (0,5 %), bornéol (3,7 %), paracymène (0,5 %), terpinolène (1 %). Le bornéol peut être négligé puisque celui-ci est classé en tant que solide inflammable et ne concerne pas directement l'huile essentielle.

Pour les dangers concernant la santé humaine, les constituants classés devraient être présents ou s'approcher de leur teneur maximale sont : d' α -pinène (1 %), camphène (0,5 %), β -pinène (1 %), sabinène (0,5 %), myrcène (1,5 %), limonène (1,5 %), (Z) β -ocimène (2 %), (E) β -ocimène (1,2 %), octanone-3 (0,5 %), terpinène-1 ol-4 (5,5 %), (E) β -caryophyllène (2,5 %), (E) β -farnésène (2 %), bornéol (3,7 %), acétate de néryle (0,5 %), acétate de géranyle (1,2 %), germacrène D (1 %), nérol (0,5 %), géraniol (1 %), octène-1 ol-3 (0,5 %), acétate de 1-octène 3-yle (0,5 %), paracymène (0,5 %), terpinolène (1 %), trans-linalool oxyde (0,5 %). Les constituants à considérer en priorité sont ceux classés toxiques par aspiration catégorie 1, sensibilisant catégorie 1 et ceux classés en toxicité aiguë. Les substances classées comme irritant oculaire et cutané peuvent être secondaire en raison de la réversibilité de ces effets.

Pour les dangers concernant l'environnement, les constituants classés qui devraient être présents ou s'approcher de leur teneur maximale sont : d' α -pinène (1 %), camphène (0,5 %), β -pinène (1 %), sabinène (0,5 %), limonène (1,5 %), (Z) β -ocimène (2 %), butyrate d'hexyle (0,7 %), acétate de néryle (0,5 %), acétate de géranyle (1,2 %), nérol (0,5 %), octène-1 ol-3 (0,5 %), paracymène (0,5 %), terpinolène (1 %), hexyl isobutyrate (0,2 %). Les constituants classés aigu 1 et chronique 1 pour le milieu aquatique doivent être considérés en priorité.

Cette approche est fondée uniquement sur un point de vue d'évaluateur et ne tient pas compte de la « réalité biologique » de la substance. Il est entendu que les SNC ne sont pas des mélanges dont on peut choisir précisément la composition et que l'augmentation de la proportion d'un constituant entraîne forcément la diminution des autres mais ces considérations peuvent permettre d'élaborer un choix tendant vers une telle composition ou d'argumenter le choix d'une substance de référence. Il est alors important de confronter cette approche à la réalité du terrain et la variabilité naturelle de la composition des SNC et notamment de l'HE de lavandin.

Pour les substances dont la composition n'est que très partiellement élucidée, l'échantillon représentatif ne peut se baser que sur la quantité produite et devrait être produit par le fabricant ou l'importateur représentant le plus fort tonnage.

Tableau 4-1 : Composition de l'HE de Lavandin grosso selon les données fournies par FAM et sur la base des informations publiés et disponibles sur le site de l'ECHA en Avril 2012 (t : trace).

Nom constituant	N°CAS	fourchette (%)	classif Harm	Notification CLP	Classif notif
α -pinène	80-56-8	0.1-1	N	30	Flam. Liq. 3: H226. Asp. Tox. 1: H304. Skin Sens. 1: H317. Aquatic Acute 1: H400. Aquatic Chronic 1: H410.
camphène	79-92-5	0.1-0.5	N	30	Flam. Liq. 3 H226 Asp. Tox. 1 H304 Skin Sens. 1 H317 Aquatic Acute 1 H400 Aquatic Chronic 1 H410
β -pinène	18172-67-3	0.1-1	N	9	Flam. Liq. 3 H226 Asp. Tox. 1 H304 Skin Sens. 1 H317 Aquatic Acute 1 H400 Aquatic Chronic 1 H410
sabinène	3387-41-5	t-0.5	N	6	Flam. Liq. 3 H226 Asp. Tox. 1 H304 Skin Sens. 1 H317 Aquatic Chronic 2 H411
myrcène	123-35-3	0.3-1.5	N	16	Flam. Liq. 3 H226 Asp. Tox. 1 H304 Skin Irrit. 2 H315 Eye Irrit. 2 H319
limonène	138-86-3	0.2-1.5	Flam. Liq. 3 H226 Skin Irrit. 2 H315 Skin Sens. 1 H317 Aquatic acute 1 H400 Aquatic chronic 1 H410	33	+ Asp Tox 1: H304
cinéole-1.8	470-82-6	4-10	N		
(Z) β -ocimène	13877-91-3	0.4-2	N	7	Flam. Liq. 3 H226 Asp. Tox. 1 H304 Skin Irrit. 2 H315 Skin Sens. 1 H317 Aquatic Chronic 2 H411
(E) β -ocimène	3779-61-1	t-1.2	N	1	Acute Tox. 4 H302 Asp. Tox. 1 H304 Skin Irrit. 2 H315
octanone-3	106-68-3	t-0.5	N	5	Flam. Liq. 3 H226 Skin Irrit. 2 H315 Eye Irrit. 2 H319 STOT SE 3 H335
acétate d'hexyle	142-92-7	t-0.5	N		
butyrate d'hexyle	2639-63-6	0.1-0.7	N	1	Aquatic Chronic 2 H411
camphre	76-22-2	6-9	N		
linalool	78-70-6	23-38	N		
acétate de linalyle	115-95-7	23-38	N		
acétate de lavandulyle	25905-14-0	1.5-3.5	N		
terpinène-1 ol-4	562-74-3	1.5-5.5	N	11	Acute Tox. 4 H302 Skin Irrit. 2 H315 Skin Sens. 1 H317 Muta. 2 H341 Carc. 2 H351
(E) β -caryophyllène	87-44-5	1-2.5	N	3	Asp. Tox. 1 H304
(E) β -farnésène	18794-84-8	0.2-2	N	3	Asp. Tox. 1 H304
lavandulol	498-16-8	0.2-1.5	N		
α -terpinéol	586-82-3	0.3-1.5	N		
bornéol	507-70-0	1.5-3.7	N	7	Flam. Sol. 2 H228 Acute Tox. 4 H302
acétate de néryle	141-12-8	t-0.5	N	4	n Irrit. 2 H315 Aquatic Chronic 2 H410
acétate de géranyle	105-87-3	t-1.2	N	10	STOT SE 3 H335 Skin Irrit. 2 H315 Eye Irrit. 2 H319 Aquatic Chronic 2 H411
germacrène D	23986-74-5	0.2-1	N	1	Acute Tox 4 H302 Asp Tox 1 H304
nérol	106-25-2	t-0.5	N	10	Skin Irrit. 2 H315 Skin Sens. 1 H317 Eye Dam. 1 H318 Aquatic Chronic 3 H412
géraniol	106-24-1	0.2-1	N	18	Skin Irrit. 2 H315 Skin Sens. 1 H317 Eye Dam. 1 H318
octène-1 ol-3	3391-86-4	t-0.5	N	10	Acute Tox 4 H302 Skin Irrit. 2 H315 Eye Irrit. 2 H319 Aquatic acute 1 H400
T-cadinol	5937-11-1	t-0.5	N		
Acetate de 1-octène 3-yle	2442-10-6	0.1-0.5	N	2	Acute Tox 4 H302 Skin Sens. 1 H317
para cymène	99-87-6	t-0.5	N	19	Flam. Liq. 3 H226 Asp. Tox. 1 H304 Aquatic Chronic 2 H411
terpinolène	586-62-9	0.1-1	N	18	Flam. Liq. 3 H226 Asp. Tox. 1 H304 Skin Irrit. 2 H315 Skin Sens. 1 H317 Aquatic Chronic 2 H411
trans-linalool oxyde	34995-77-2	t-0.5	N	2	Acute Tox 4 H302 Skin Irrit. 2 H315 Eye Irrit. 2 H319
hexyl isobutyrate	2349-07-7	t-0.2	N	1	Aquatic Chronic 2 H411
Cis linalool oxyde	5939-33-3	t-1			

Les classifications présentées dans la Tableau 4-1 servent à illustrer le propos et ne constituent en aucun cas des données validées et pouvant être utilisées à des fins d'enregistrement ou d'évaluation des dangers.

Le logigramme suivant peut être proposé afin d'aider au choix de l'échantillon représentatif.

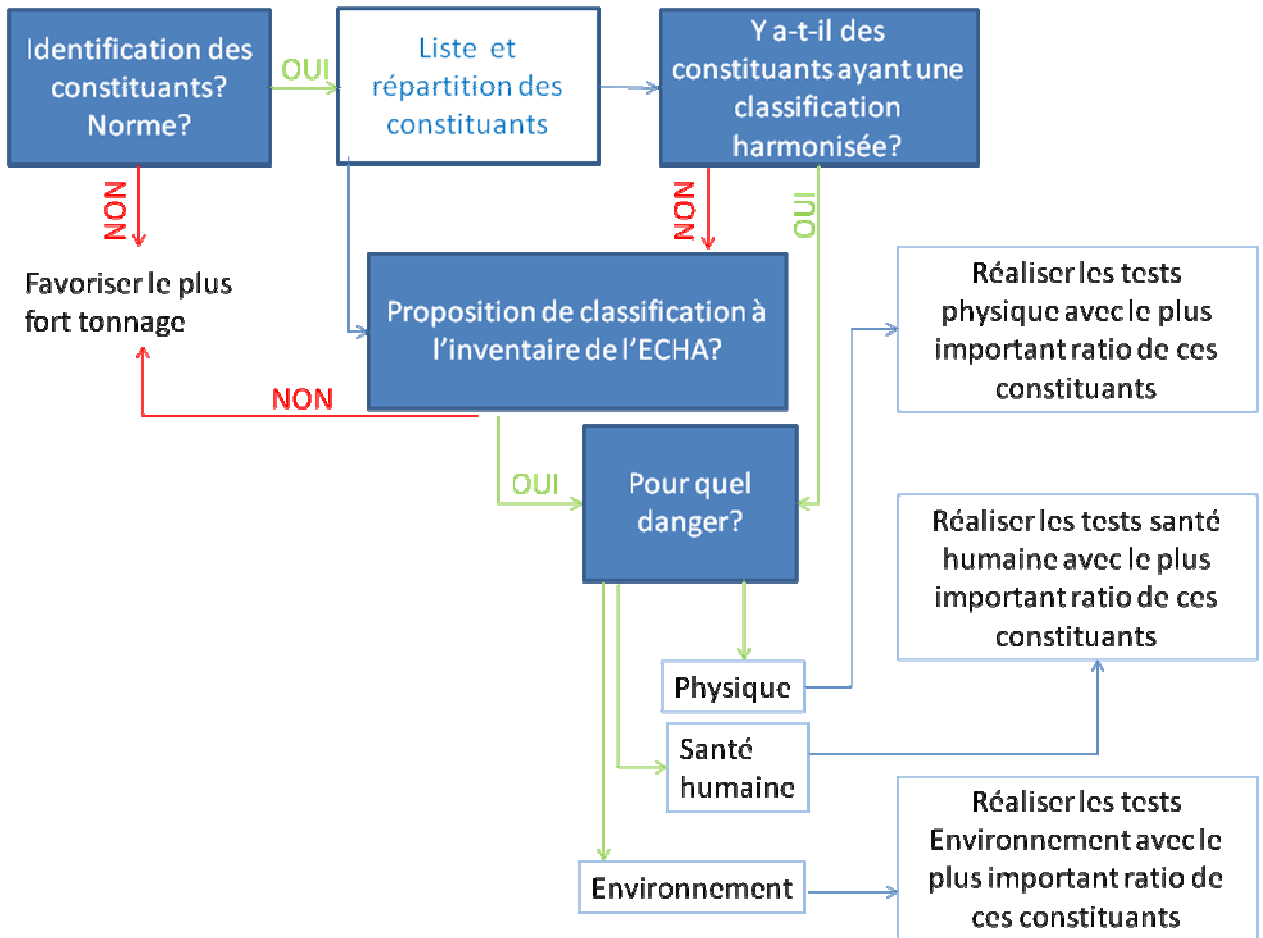


Figure 4-2 : Logigramme afin d'orienter le choix d'un échantillon représentatif pour réaliser les tests

4.1.4 CONCLUSIONS

- Les SNC peuvent être plus ou moins complexes, se rapprocher d'une substance mono, multi-constituants ou véritable UVCB au sens du règlement REACH
- Une UVCB est considérée comme une substance dont la pureté est définie à 100 %. Tous les constituants présents à des concentrations $\geq 10\%$ doivent être spécifiés dans la description de l'UVCB ainsi que tous les constituants connus préoccupants (dangereux, CMR, PBT/vPvB) jusqu'à une concentration de 0,1 %
- Les critères permettant de déterminer une similarité entre 2 substances ne sont pas clairs et une réflexion devrait être menée en parallèle d'une tentative de gamme de variabilité permettant de différencier une UVCB d'une substance multi-constituants. En l'état actuel des réflexions, 2 substances peuvent être considérées comme similaire si :
 - ✓ Elles sont couvertes par le même numéro EINECS
 - ✓ Même source biologique (genre/espèce), et même process ce qui est normalement couvert par le numéro EINECS, mais restant à préciser
 - ✓ Même classification
- Le choix de la substance de référence à tester est problématique. Plusieurs approches peuvent être envisagées :
 - ✓ Tester la substance de plus grande fréquence (le plus gros tonnage, une composition récurrente)
 - ✓ Tester la composition représentant le plus grand danger possible

Même si aucune règle n'est établie ce point doit être expliqué et argumenté dans le dossier d'enregistrement

4.2 STRATÉGIES D'ÉVALUATION

Sur la base des évaluations réalisées pour les mélanges, deux approches sont possibles afin d'évaluer une SNC.

La première est dite « approche substance » (on parle généralement d'approche « Whole Mixture ») consiste à réaliser l'ensemble des tests ou de fournir l'ensemble des données requises sur le mélange ou l'UVCB en tant que tel. Cette méthode est donc fondée et se déroule selon le même protocole qu'une substance pure. En outre comme le mélange est entièrement évalué, les effets de tous les constituants présents dans un mélange complexe sont pris en compte. Toutes les interactions entre les composés, qu'elles soient synergiques ou antagonistes, sont intrinsèquement prises en compte dans les réponses observées chez les organismes exposés. Par conséquent les approches « Whole Mixture » sont souvent utilisées dans les situations pour lesquelles la composition du mélange est partiellement connue notamment parce qu'on ne dispose d'aucune méthode analytique développée pour ses constituants ou parce que les ressources financières et en terme de temps pouvant y être allouées sont limitées.

Cette approche peut être attrayante et utile mais elle présente quelques limites et plusieurs inconvénients :

- Les résultats obtenus sont applicables au mélange réellement étudié.
- Certains critères requis pour l'enregistrement et l'évaluation n'ont pas de sens quand on parle d'une UVCB. Ces critères sont par exemple la solubilité, le Kow etc... Ces paramètres sont énoncés dans le paragraphe suivant
- Les tests d'écotoxicité long terme ou chroniques sont difficilement interprétables en raison de la difficulté à évaluer l'exposition des organismes au mélange de départ celui-ci pouvant être soumis à différentes transformations et modifications au court du temps.
- Une fois dans l'environnement, le mélange en tant que tel n'existe plus puisque que le devenir de celui-ci dépend de propriétés physico-chimiques intrinsèques de chacun des constituants. L'exposition ne peut alors être estimée qu'à partir du devenir de chacun des constituants.

La seconde est l'approche « par constituants ». L'hypothèse sous-tendant cette approche est que l'effet du mélange correspond à la somme des effets des constituants pris séparément. Cette approche n'est pas tout à fait exacte puisque des interactions de type antagoniste ou synergique peuvent se produire entre constituants. Dans ce cas le modèle d'additivité surestime ou sous-estime les effets du mélange.

Quand les constituants d'un mélange possèdent des modes d'action identiques (mélange de pesticides organophosphorés, d'inhibiteurs de photosynthèse, agents oestrogéniques...), le constituant A peut être remplacé par une fraction équivalente ou de même effet (CE_{50}) du constituant B sans modifier l'effet combiné global. Selon l'hypothèse d'addition des doses, les fractions de constituants d'une même efficacité (des unités de toxicité) peuvent s'additionner pour exprimer la toxicité globale du mélange. La toxicité du mélange est représenté par la somme des unités toxiques constituant celui-ci : « Toxic Unit Summation » :

$$ECx_{Mix} = \left(\sum_{i=1}^n \frac{P_i}{ECx_i} \right)^{-1}$$

Avec

n : le nombre de constituants du mélange

p_i : la fraction relative du constituant i dans le mélange

x : le niveau d'effet provoqué par l'exposition à un constituant (ECx_i) ou au mélange (ECx_{Mix})

Une autre méthode est principalement utilisée pour les mélanges dont les constituants ont des modes d'action différents. L'hypothèse de départ est que l'effet du mélange peut être calculé à partir des effets des constituants pris individuellement à partir d'une estimation statistique d'évènements aléatoires indépendants et en considérant que les constituants présents à une valeur inférieure à leur seuil d'effet ne contribuent pas à l'effet global du mélange.

Du principe d'additivité des doses découlent différentes méthodes d'évaluation des risques comme l'indice de danger (HI), la méthode de sommation des unités toxiques (TUS) et le facteur d'équivalence toxique (TEF).

L'indice de danger (HI) est une approche réglementaire d'évaluation des risques basée sur l'approche constituant d'un mélange et le concept d'additivité :

$$HI = \sum_{i=1}^n \frac{EL_i}{AL_i}$$

Avec EL : niveau d'exposition, AL le niveau acceptable et n le nombre de constituants composant le mélange. Si $HI > 1$, la concentration totale des constituants excèdent le niveau acceptable.

La somme des unités toxique (TUS) est une application directe de l'additivité :

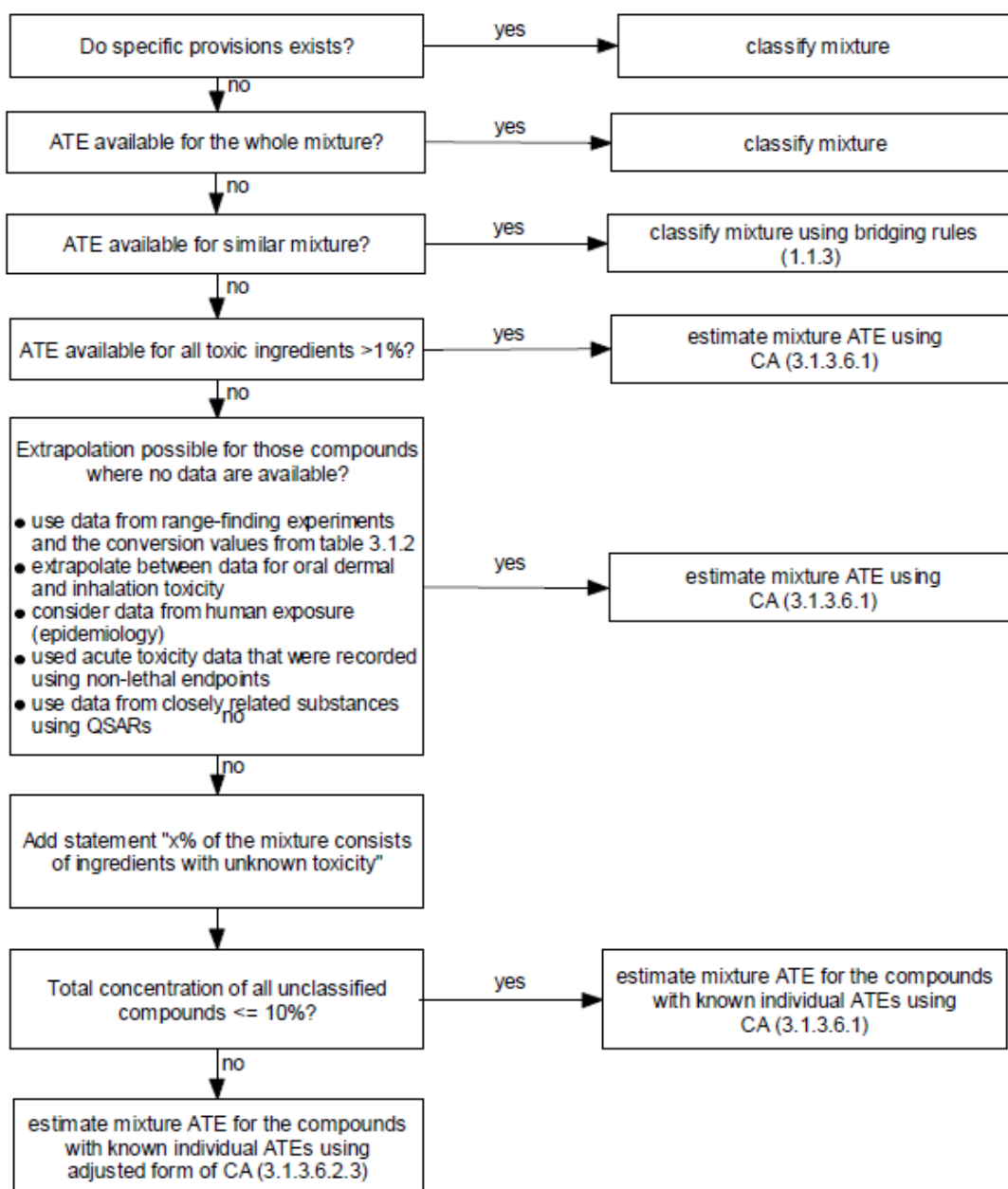
$$TUS = \sum_{i=1}^n TU_i = \sum_{i=1}^n \frac{c_i}{ECx_i}$$

Le quotient c/ECx représentent les unités toxiques

Pour le facteur d'équivalence toxique (TEF), la toxicité totale du mélange est évaluée par rapport à la toxicité d'une concentration équivalente d'un composé index. La quantité équivalente totale (TEQ) représente la somme des concentrations ou doses des constituants c_i multiplié par leur TEF respectif.

$$TEQ = \sum_{i=1}^n (c_i * TEF_i)$$

La première application de la règle d'additivité est la classification des mélanges selon le règlement CLP, notamment pour la toxicité aigue avec le calcul de l'ATE (Acute Toxicity Estimate) pour la santé humaine (Figure 4-3) et l'utilisation du facteur M pour l'environnement.



3.1.3.6.1: CA for the ATE-estimation of the mixture, based on the compounds toxicity

$$\frac{100}{ATE_{Mix}} = \sum_{i=1}^n \frac{c_i}{ATE_i}$$

ATE: Acute Toxicity Estimate

n: Number of compounds in the mixture with an identified individual ATE_i

q: Number of compounds in the mixture with an unknown individual ATE_i

c: relative concentration in the mixture (in weight or volume %)

3.1.3.6.2.3: Adjusted CA for the ATE estimation of the mixture based on the compounds toxicity

$$\frac{100 - \sum_{j=1}^q c_j}{ATE_{Mix}} = \sum_{i=q+1}^n \frac{c_i}{ATE_i}$$

Figure 4-3 : Logigramme concernant la classification des mélanges pour la toxicité aiguë envers la santé humaine selon le CLP (Kortenkamp et al., 2009)

4.2.1 REGROUPEMENT DES CONSTITUANTS

Les dangers peuvent donc être évalués à partir des constituants de l'UVCB ou de groupe de constituants congénères, constituants chimiques présentant une même structure. Les constituants chimiques de ces extraits de plantes ne présentent pas une grande variété structurale puisqu'ils sont issus d'un nombre limité de voies de biosynthèse (5 à 6 voies majeures chez les végétaux supérieurs). Le mode d'obtention limite également l'étendue des familles chimiques. Par exemple, pour les HE, du fait de leur mode d'obtention, les constituants correspondent essentiellement à la fraction des substances chimiques de faible poids moléculaire, plus ou moins volatiles. Ainsi, les HE sont principalement constituées d'un nombre restreint de grandes classes chimiques différentes pouvant regrouper plusieurs dizaines de molécules.

A titre d'exemple, les familles de constituants des HE sont décrites par l'AFSSAPS de la façon suivante :

- Les Monoterpènes :
 - carbures : acycliques (myrcène, ocimènes), monocycliques (terpinènes), aromatiques (pcymène) ou bicycliques (pinènes, camphène, sabinène...)
;
 - alcools : acycliques (géraniol, linalol, citronellol), monocycliques (menthol, terpin-1-èn-4-ol), bicycliques (bornéol, fenchol) ;
 - aldéhydes : le plus souvent acycliques (géraniol, néral, citronellal) ;
 - cétones : acycliques (tagétone), monocycliques (menthone, isomenthone, carvone, pulégone), bicycliques (camphre, fenchone, pinocamphones) ;
 - esters : acycliques (acétate ou propionate de linalyle, acétate de citronellyle), monocycliques (acétates de menthyle et de terpinyle), bicycliques (acétate d'isobornyle) mais aussi de nature variable selon l'acide concerné (acétate, propionate, butyrate, isobutyrate, benzoate...) ;
 - éthers : 1,8-cinéole (ou eucalyptol) ;
 - phénols : thymol, carvacrol ;
 - peroxydes : très rarement présents.
- Les Sesquiterpènes :

Les variations structurales sont de même nature que précédemment, les alcools et les cétones étant les plus fréquents. Voici quelques exemples : carbures mono- ou polycycliques (caryophyllène, bisabolène, longifolène), alcools (farnésol, santalol, patchoulol), cétones (nootkatone, vétivone), aldéhydes (sinensals), esters (acétate de farnésyle).

Les recommandations concernant ce type d'approche sont mentionnées dans le document de l'ECHA « guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, Chapitre R6 : QSARs et regroupement de composés chimiques »

- Composés aromatiques :

Les dérivés du phénylpropane C6-C3 sont moins fréquents. Ce sont souvent des allyl- et propénylphénols, parfois des aldéhydes et des dérivés méthoxylés. Certaines lactones dérivées des acides cinnamiques (coumarines) peuvent aussi exister dans certaines HE.

- Produits aliphatiques non terpéniques :

Par exemple : cis-3-hexénol, 1-octène-3-ol, 2-undécanone, tridécénal, alcanes, alcènes, etc.

L'existence d'un nombre limité de groupes de molécules congénères dans une HE est un élément clé en ce qui concerne l'organisation des constituants, leurs interactions possibles et par conséquent les critères d'évaluation du danger de l'HE elle-même. Encore faut-il définir clairement les critères de similarité entre constituants d'un même groupe. Généralement, les membres d'un même groupe congénère ont un profil structural comparable, procèdent des mêmes voies de biosynthèses et peuvent présenter un métabolisme et un potentiel toxicologique similaires. Néanmoins, cette règle n'est pas toujours applicable, par exemple, si les α et β pinènes peuvent être inclus dans un même groupe congénère, il n'en est pas de même pour les α et β thuyones qui ont des profils toxicologiques différents.

Dans tous les cas, l'évaluation d'une SNC doit comprendre différentes étapes :

1. Une phase analytique au cours de laquelle la composition qualitative et quantitative de la SNC doit être déterminée de la façon la plus exhaustive possible, et ce par l'utilisation et la mise en œuvre de méthodes analytiques adéquates en utilisant des moyens adaptés
2. Une recherche documentaire exhaustive, portant sur la SNC et/ou ses différents constituants déterminés au cours de la phase analytique
3. Analyse des données et identification des manques qui peuvent être comblés par des QSAR, un read-across (utilisation d'une donnée expérimentale ou QSAR obtenue sur une substance structurellement proche ou congénère) ou une approche par catégorie ou congénère afin de caractériser le danger de ces composés chimiques ou/et de la substance en elle-même.
4. Et si nécessaire d'une évaluation de l'exposition et une caractérisation du risque.

La complexité de ces substances fait que la stratégie d'évaluation ne consiste pas en l'approche substance ou constituant mais en raison des problèmes de faisabilité et de sens pour une SNC de certains critères requis, la véritable stratégie serait plutôt une approche mixte qui cependant préférerait considérer l'UVCB dans sa totalité quand cela a un véritable sens.

4.3 IDENTIFICATION DES PROBLÈMES DE FAISABILITÉ LIÉS À LA NATURE DES SNC

Les huiles essentielles, les concrètes et autres substances naturelles sont des substances possédant des propriétés qui peuvent demander certaines adaptations lors de la réalisation de tests. Par exemple ces substances sont connues pour être peu solubles et volatiles. Des adaptations techniques sont alors nécessaires à la bonne réalisation des tests, notamment d'écotoxicité. Cependant certains points du dossier posent des problèmes tout autre généralement lié à la diversité de constituants présents dans ces substances lors de l'expression d'un résultat. Ces paramètres sont l'hydrosolubilité, le Kow (et les coefficients de partage généralement utilisé pour évaluer la distribution de la substance dans les différents compartiments environnementaux), la biodégradabilité/persistance, ou la bioaccumulation.

4.3.1 L'HYDROSOLUBILITÉ ET PRESSION DE VAPEUR

L'hydrosolubilité est une donnée essentielle car elle est utilisée :

- pour la mise en place des conditions d'essai pour le devenir dans l'environnement (biodégradation, bioaccumulation) et les effets
- pour le calcul d'autres paramètres environnementaux, tels que Kow, Koc et la constante d'Henry
- en tant que donnée d'entrée de certains modèles QSAR;
- pour justifier que certains tests de physico-chimie et d'écotoxicologie ne soient pas réalisés.

La solubilité d'une substance dans l'eau est définie comme la concentration massique saturant l'eau à une température donnée. La solubilité est généralement mesurée selon 2 méthodes: la méthode par élution sur colonne et la méthode dite des flacons utilisée pour les substances peu solubles selon les lignes directrices OCDE n° 105. Ces tests sont également décrits dans le règlement 440/2008. Cette définition n'est pas applicable aux substances multi-constituants, ou aux substances complexes telles que les UVCB. Selon le document guide R7a, la solubilité est dans ce cas définie comme la composition de la solution aqueuse à l'équilibre. Cette définition est applicable à des UVCB comme des dérivés de pétrole ou d'acides gras de chaîne carbonée de différentes tailles dont les constituants sont du même type, mais semble peu adaptée pour des substances tels que des huiles essentielles composées de nombreux constituants appartenant à des familles chimiques différentes et dont les solubilités sont estimées comme étant faibles. Il nous semble que la meilleure façon d'appréhender la solubilité de telles substances est une approche par constituants c'est-à-dire de reporter la solubilité des composés connus. D'autant plus que la solubilité est un paramètre d'entrée nécessaire à l'évaluation de l'exposition et de la distribution dans l'environnement. Pour cette étape, l'environnement étant considéré comme un filtre, la distribution et le devenir dans l'environnement n'est abordable pour des substances complexes que par leurs constituants. Ainsi, c'est le devenir des constituants considérés séparément qui est pris en compte à cette étape d'une évaluation des risques. Ces solubilités ne sont pas nécessairement disponibles dans la littérature. Dans ce cas, l'utilisation de QSAR peut être envisagée. Le guide R7a précise différents logiciels qui peuvent être utilisés dans ce cas.

La même démarche doit être employée pour la pression de vapeur, qui n'a pas vraiment de sens pour un mélange. Une approche par constituants à partir des données disponibles et de méthodes *in silico* doit être mise en place.

Exemples :

1. L'huile essentielle de lavandin grosso

La solubilité de l'huile essentielle de lavandin grosso peut être décomposée selon la solubilité de ses constituants notamment parce que ceux-ci sont identifiés. Pour les substances qui ne sont pas totalement caractérisées cette approche ne peut être utilisée. Le Tableau 4-2 présente les solubilités des constituants de l'huile essentielle de lavandin selon les données fournies par France Agrimer. Les solubilités notées « test » correspondent à la solubilité disponible dans le dossier d'enregistrement et dans la base IUCLID publiée par l'ECHA, les autres viennent d'un calcul réalisé à partir d'un QSAR et du logiciel EPISUITE.

2. La concrète de sauge sclarée

Pour la concrète de sauge sclarée seule la composition de la partie volatile est partiellement identifiée, la détermination de la solubilité des seuls constituants connus comme présenté dans le Tableau 4-3 est insuffisante. Ceci doit être complété par un test comme le n°105 de l'OCDE, le test dit du flacon et à l'issue de la mise en solution, réaliser un chromatogramme afin d'identifier si des constituants sont solubilisés et de chercher à identifier le plus de pics possible. Si aucun pic n'est observé, cela signifiera que la substance est insoluble et dans ce cas les paramètres liés au milieu aquatique pourront être écartés.

Tableau 4-2 : Solubilité des constituants de l'HE de lavandin selon les données fournies par FAM (t : trace)

Nom constituant	N°CAS	fourchette (%)	Solubilité (mg/L)
α -pinène	80-56-8	0.1-1	< 0.04; test
camphène	79-92-5	0.1-0.5	4.2
β -pinène	18172-67-3	0.1-1	7,06
sabinène	3387-41-5	t-0.5	2,5
myrcène	123-35-3	0.3-1.5	< 1.09, test
limonène	138-86-3	0.2-1.5	13,8
cinéole-1.8	470-82-6	4-10	332
(Z) β -ocimène	13877-91-3	0.4-2	38,09
(E) β -ocimène	3779-61-1	t-1.2	38,09
octanone-3	106-68-3	t-0.5	1220
acétate d'hexyle	142-92-7	t-0.5	453
butyrate d'hexyle	2639-63-6	0.1-0.7	45,65
camphre	76-22-2	6-9	706
linalol	78-70-6	23-38	1600
acétate de linalyle	115-95-7	23-38	20,12
acétate de lavandulyle	25905-14-0	1.5-3.5	45,45
terpinène-1 ol-4	562-74-3	1.5-5.5	386,6
(E) β -caryophyllène	87-44-5	1-2.5	0,05
(E) β -farnésène	18794-84-8	0.2-2	0,4
lavandulol	498-16-8	0.2-1.5	253,2
α -terpinéol	586-82-3	0.3-1.5	335,7
bornéol	507-70-0	1.5-3.7	1186
acétate de néryle	141-12-8	t-0.5	18,24
acétate de géranyle	105-87-3	t-1.2	18,24
germacrène D	23986-74-5	0.2-1	0,01283
nérol	106-25-2	t-0.5	255,8
géraniol	106-24-1	0.2-1	100
octène-1 ol-3	3391-86-4	t-0.5	1836
T-cadinol	5937-11-1	t-0.5	9,13
Acetate de 1-octène 3-yle	2442-10-6	0.1-0.5	51,58
para cymène	99-87-6	t-0.5	27,88
terpinolène	586-62-9	0.1-1	3,838
trans-linalol oxyde	34995-77-2	t-0.5	1669
hexyl isobutyrate	2349-07-7	t-0.2	38,59
Cis linalol oxyde	1365-19-1	t-1	3353

Tableau 4-3 : Estimation de la solubilité en mg/L des constituants de la partie volatile de la sauge sclarée

Nom	CAS	%	Solubilité (mg/L)
Linalol	78-70-6	5 %	1560
Alpha terpineol	586-82-3	2 %	335
Formiate de linalyle	115-99-1	0,5 %	28,25
Acétate de linalyle	115-95-7	10 %	30
α copaene	3856-25-5	0,2 %	0,164
β caryophyllene	87-44-5	0,2 %	0,05
Germacrene D	23986-74-5	0,5 %	0,0128
Sclareol	515-03-7	55 %	0,08174

4.3.2 LE KOW

Le coefficient de partage n-octanol/eau (Kow) est un des paramètres physico-chimiques clés, et est utilisé dans de nombreux modèles d'estimation de la distribution dans l'environnement, la sorption, biodisponibilité, la bioconcentration, la bioaccumulation, la toxicité humaine et aussi l'écotoxicité. Le Kow constitue un paramètre critique pour l'évaluation de la sécurité chimique, la classification et l'étiquetage, et l'évaluation PBT/vPvB pour les plus de 10 tonnes/an. Le Kow est un paramètre requis pour toutes les bandes de tonnage.

Le coefficient de partage n-octanol/eau (Kow) est défini comme le rapport de l'équilibre des concentrations d'une substance dissoute dans un système à deux phases constitué du n-octanol et l'eau. La propriété est modérément dépendante de la température et typiquement mesurée à 25 °C. La méthode d'essai correspond aux lignes directrices n°107, 117 et 123 de l'OCDE et est également expliquée dans le règlement 440/2008. 3 méthodes sont utilisées, une méthode par agitation en flacon (pour les Kow entre -2 et 4), une approche par HPLC (Kow entre 0 et 6), et la méthode brassage lent (Kow \geq 5). L'applicabilité de ces méthodes diffère selon les propriétés physico-chimiques de la substance telles que la solubilité, la volatilité.

Le document guide R7a, mentionne concernant la détermination du Kow pour les mélanges, que les différents composants d'un mélange peuvent avoir des comportements sensiblement différents durant les tests physico-chimiques, et in vivo ou dans l'environnement. Il est donc important de s'assurer que les résultats présentés pour les essais physico-chimiques représentent chaque composant plutôt qu'un mélange traité à part entière. La détermination de ce paramètre pour chaque constituant est recommandée pour les mélanges simples et c'est la méthode par HPLC qui est préconisée pour les mélanges complexes de type produits pétroliers. Cependant compte-tenu de la complexité des SNC et des difficultés d'analyse, il nous semble pertinent d'utiliser une approche par constituant, lorsque ceux-ci sont identifiés, pour ce critère sur la base de données

expérimentales disponibles ou sur une approche QSAR qui peut être réalisée à partir d'un logiciel comme EPISUITE. Ceci est corroboré par le fait que le log Kow est une donnée utilisée pour déterminer la bioaccumulation, critère utilisé pour l'évaluation PBT/vPvB qui ne peut être envisagé que selon une approche constituant pour une UVCB.

Exemples :

1. L'huile essentielle de lavandin grosso

La composition de cette huile essentielle étant décrite jusqu'à 0,1 %, l'estimation et l'utilisation des coefficients de partage des constituants permet de prédire la distribution de l'UVCB dans l'environnement. Il est cependant à noter qu'un tel niveau de précision dans la composition d'une SNC est assez rare et provient de l'étude entreprise dans le cadre de SPORT. Cette donnée est également utilisée dans l'évaluation des propriétés PBT/vPvB d'une UVCB dont la bande de tonnage est supérieure à 10 T/an

Tableau 4-4 : Estimation du coefficient de partage octanol-eau des constituants de l'huile essentielle de lavandin. Les résultats indiqués « test » correspondent à des données disponibles dans le dossier d'enregistrement du constituant

Nom constituant	N°CAS	fourchette (%)	Log Kow
α-pinène	80-56-8	0.1-1	4,48, test
camphène	79-92-5	0.1-0.5	4,22, test
β-pinène	18172-67-3	0.1-1	3,61
sabinène	3387-41-5	t-0.5	4,69
myrcène	123-35-3	0.3-1.5	5,29, test
limonène	138-86-3	0.2-1.5	4,23
cinéole-1.8	470-82-6	4-10	3,13
(Z) β-ocimène	13877-91-3	0.4-2	4,8
(E) β-ocimène	3779-61-1	t-1.2	4,8
octanone-3	106-68-3	t-0.5	2,22
acétate d'hexyle	142-92-7	t-0.5	2,83
butyrate d'hexyle	2639-63-6	0.1-0.7	3,8
camphre	76-22-2	6-9	3,04
linalol	78-70-6	23-38	2,97
acétate de linalyle	115-95-7	23-38	3,84
acétate de lavandulyle	25905-14-0	1.5-3.5	4,48
terpinène-1 ol-4	562-74-3	1.5-5.5	3,33
(E) β-caryophyllène	87-44-5	1-2.5	6,30
(E) β-farnésène	18794-84-8	0.2-2	7,09
lavandulol	498-16-8	0.2-1.5	3,47

Nom constituant	N°CAS	fourchette (%)	Log Kow
α-terpinéol	586-82-3	0.3-1.5	3,32
bornéol	507-70-0	1.5-3.7	2,85
acétate de néryle	141-12-8	t-0.5	4,48
acétate de géranyle	105-87-3	t-1.2	4,48
germacrène D	23986-74-5	0.2-1	6,99
nérol	106-25-2	t-0.5	3,47
géraniol	106-24-1	0.2-1	2,6, test
octène-1 ol-3	3391-86-4	t-0.5	2,6
T-cadinol	5937-11-1	t-0.5	4,77
Acetate de 1-octène 3-yle	2442-10-6	0.1-0.5	3,60
para cymène	99-87-6	t-0.5	4,1
terpinolène	586-62-9	0.1-1	4,88
trans-linalol oxyde	34995-77-2	t-0.5	1,99
hexyl isobutyrate	2349-07-7	t-0.2	3,74
Cis linalol oxyde	1365-19-1	t-1	2,08

2. La concrète de sauge sclarée

Tableau 4-5 : Estimation des Log Kow des constituants connus de la concrète de sauge sclarée

Nom	CAS	%	Log Kow
Linalol	78-70-6	5 %	2,97
Alpha terpineol	586-82-3	2 %	3,32
Formiate de linalyle	115-99-1	0,5 %	3,84
Acétate de linalyle	115-95-7	10 %	3,93
α copaene	3856-25-5	0,2 %	5,71
β caryophylene	87-44-5	0,2 %	6,30
Germacrene D	23986-74-5	0,5 %	6,99
Sclaréol	515-03-7	55 %	6,00

Cette approche ne peut être utilisée seule car la composition de la concrète n'est totalement élucidée. La liste des constituants n'étant pas complète, l'estimation par EPISUITE du log Kow des constituants connus n'est qu'une information partielle et ne peut être utilisé qu'un support d'une autre information. Dans ce cas

il devrait être envisagé de réaliser le test HPLC ou/et celui de brassage lent pour au moins démontrés la difficulté de la mise en œuvre et de l'interprétation ou essayé d'identifier les familles de substances présentes dans l'une ou l'autre des phases. Ce test serait principalement utilisé pour mettre en évidence la difficulté d'interprétation de celui-ci et rendre acceptable l'utilisation des Kow des constituants connus.

4.3.3 LA BIOACCUMULATION

Le potentiel de bioaccumulation d'une substance peut être appréhendé à partir de différents paramètres : le BCF (facteur de bioconcentration), le log Kow, le BMF (facteur de biomagnification, transfert de la substance le long de la chaîne trophique)) qui est généralement déterminé à partir de données de terrain ou d'essais en mésocosme. Le test de bioaccumulation, à réaliser de préférence sur un organisme aquatique, est une donnée requise au titre de l'annexe IX de REACH, à savoir les substances devant être enregistrées pour une bande de tonnage supérieure à 100 T/an. Cependant pour les substances pour lesquelles il est nécessaire de soumettre un CSR, c'est-à-dire pour les bandes de tonnage supérieur à 10 T/an, une évaluation des critères PBT/vPvB doit être réalisée, signifiant donc que le critère bioaccumulation doit être analysé. Le document guide sur l'évaluation PBT/vPvB (ECHA, 2008) donne des indications quant à l'évaluation de la bioaccumulation et propose la stratégie décrite en (Figure 4-4).

Ainsi, pour les bandes de tonnage inférieures à 100 tonnes, l'étude peut se baser sur le log de Kow, en première approche.

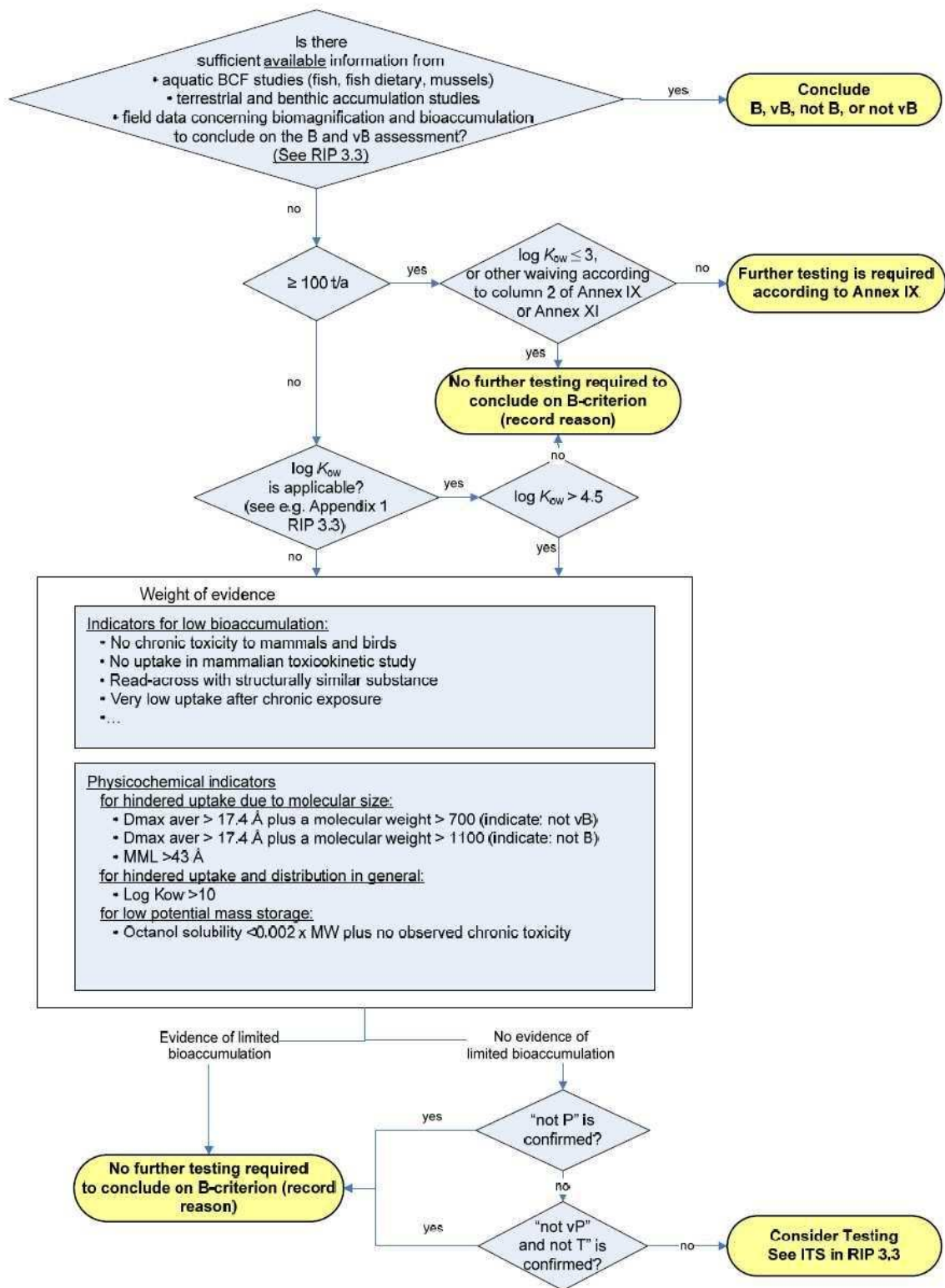


Figure 4-4 : Stratégie d'évaluation de la bioaccumulation (ECHA, 2008)

Pour les substances complexes, cette évaluation ne peut être réalisée qu'à partir d'une évaluation par constituants. Ainsi la première étape est la détermination du log de Kow de chacun des constituants à partir des données disponibles ou par QSAR. Pour les substances dont le log Kow est supérieur à 4,5 d'autres paramètres peuvent être considérés comme la biodégradabilité de la substance ou le fait que celle-ci soit métabolisée par les mammifères.

Pour le lavandin grosso : le sabinène, le myrcène, les ocimènes, le β -caryophyllène, le β -farnésène, le germacrène D, le T-cadinol et le terpinolène présenteraient de log Kow > 4,5.

Pour la partie connue de la concrète de sauge sclarée, les constituants présentant un log Kow > 4,5 seraient : α -copaène, β -caryophyllène, le germacrène D et le sclaréol.

Ce sont donc ces constituants pour lequel l'exposition puis le risque devra être évalué en priorité, le cas échéant. Ce sont également ces constituants qui doivent attirés l'attention pour l'évaluation des propriétés PBT/vPvB et sur lesquels l'effort doit se porter. Si les tests concernant la bioaccumulation existent pour ces constituants ou un congénère permettant de faire un read-across, ils seraient à acquérir en priorité afin de confirmer ou infirmer les résultats du modèle.

4.3.4 LA DEGRADATION/BIODEGRADATION

Cette donnée est essentielle car elle est utilisée pour la classification, l'évaluation PBT vPvB et l'évaluation de l'exposition, étape conduisant à la caractérisation des risques. Pour ce faire toutes les données, y compris les données de dégradation de sources non expérimentales, les données de test de simulation, de le terrain et d'exposition doivent être prises en compte.

Pour les substances comprises entre 1 à 100 T/an, la biodégradabilité est évalué à partir de 2 tests : un test de biodégradabilité facile, correspondant aux lignes directrices OCDE 301 (OCDE, 1992a), et pour les bandes de tonnages supérieure à 10 T/an, également par un test de biodégradabilité intrinsèque (lignes directrices OCDE 302 A, B et C, OCDE, 1992b; OCDE, 1992c; OCDE, 2009).

Le test de biodégradabilité facile est réalisé dans des conditions aérobies, dans lesquelles une concentration élevée de la substance d'essai (de l'ordre de 2 à 100 mg/L) est utilisée et la biodégradation ultime (la minéralisation) est mesurée par des paramètres non-spécifiques tels que le carbone organique dissous (DOC), demande biochimique en oxygène (DBO) et la production de CO₂. De petites quantités d'eaux usées domestiques, boues activées ou secondaire des effluents forme l'inoculum microbien dans les tests de biodégradabilité immédiate. La substance d'essai est prévue comme seule source de carbone pour la croissance et l'énergie. Un résultat positif du test de biodégradabilité facile peut être considéré comme un indice de dégradation rapide et ultime dans la plupart des environnements, et surtout dans les stations d'épuration biologiques. Plusieurs tests sont possibles et le choix de ceux-ci est dicté par les propriétés de la substance. Compte-tenu des propriétés des huiles essentielles et concrètes, les tests les plus pertinents seraient le 301 C ou F (Tableau 4-6).

Tableau 4-6 : Applicabilité des méthode d'essai selon la ligne directrice OCDE n°301

Essai	Méthode d'analyse	Appropriée pour les composés qui sont :		
		faibl. solubles	volatiles	adsorbables
Disparition du COD (301 A)	Carbone organique dissous	-	-	+/-
Dégagement de CO ₂ (301 B)	Respirométrie : CO ₂ dégagé	+	-	+
MITI (I) (301 C)	Respirométrie : consommation d'oxygène	+	+/-	+
Flacon fermé (301 D)	Respirométrie : oxygène dissous	+/-	+	+
Essai de « screening » modifié de l'OCDE (301 E)	Carbone organique dissous	-	-	+/-
Respirométrie manométrique (301 F)	Consommation d'oxygène	+	+/-	+

Le test de biodégradabilité intrinsèque est réalisé selon le même principe mais avec une concentration élevée de microorganismes. Les procédures d'essai offrent une plus grande chance d'obtention d'une biodégradation par rapport aux tests de biodégradabilité immédiate et, par conséquent, un test négatif pourrait indiquer un potentiel de persistance dans l'environnement

Le fait que ces tests soient basés sur une mesure indirecte de la dégradation pourrait permettre de contourner le problème d'analyse des SNC. Cependant, ces tests sont basés sur des taux de dégradation à atteindre (60 % après 28 jours pour la biodégradabilité facile par exemple) et le fait qu'une UVCB ait plusieurs constituants rend l'interprétation du résultat incertaine. Par exemple, un UVCB pourrait très bien être constitué à 60 % de constituants facilement biodégradés et les 40% restant pourraient être persistants. L'UVCB pourrait être considérée comme facilement biodégradable c'est-à-dire rapidement minéralisée dans l'environnement alors qu'en réalité 40 % d'entre eux persisteraient dans l'environnement. Pour cette raison, une approche par constituants semble beaucoup plus pertinente car elle permet de lever cette interrogation. Cette étude peut être réalisée sur la base des données existantes (test réalisé directement sur les constituants) et par QSAR pour combler les données manquantes, le cas échéant. Le modèle le plus simple et le plus couramment utilisé est BIOWIN. Le document guide R11 apporte des informations quant à l'interprétation des résultats de BIOWIN par rapport au critère de persistance de l'évaluation PBT/vPvB (Tableau 4-7).

Tableau 4-7 : Aide à l'analyse de l'estimation de la persistance avec BLOWIN selon le document guide R11 (ECHA, 2008)

Biowin 2 et Biowin 3	Ne se biodégrade pas rapidement et la prédiction de minéralisation est d'une durée supérieure au mois	Persistant
Biowin 6 et Biowin 3	Ne se biodégrade pas rapidement et la prédiction de minéralisation est d'une durée supérieure au mois	Persistant

BLOWIN est un logiciel basé sur une approche QSAR et est constitué de six modèles estimant la probabilité de biodégradation ultime et primaire de la substance en condition d'aérobiose. Un 7^{ème} modèle est consacré à la dégradation en anaérobiose. Les résultats de Biowin 1, 2, 5, et 6 sont la substance est ou n'est pas facilement biodégradable. Biowin 3 et 4 estime une durée de biodégradation, par exemple entre le jour et la semaine ou semaine et mois. Pour que la substance soit considérée comme persistante Biowin doit indiquer une durée supérieure au mois et donc une probabilité estimée inférieure à 2. Pour une valeur inférieure à 1, la substance est considérée comme récalcitrante.

Exemples :

1. L'huile essentielle de lavandin grosso

Le test de biodégradabilité ne peut se suffire à lui-même, même s'il est réalisé avec toutes les précautions par rapport au peu de solubilité des constituants et de la volatilité de l'huile essentielle. Il est alors nécessaire de rassembler et obtenir des informations sur la biodégradabilité des constituants notamment en raison de l'évaluation de la persistance dans le cadre de l'évaluation PBT/vPvB pour les substances enregistrées pour une bande de tonnage supérieure à 10 T/an. Les informations existant suite à l'enregistrement de 2010 concernent l' α -pinène (facilement biodégradable, donnée expérimentale), le camphène (non facilement biodégradable, donnée expérimentale et QSAR), le myrcène (facilement biodégradable, donnée expérimentale), le géraniol (facilement biodégradable, donnée expérimentale). Pour les conclusions reportés dans le Tableau 4-8 pour l'estimation Biowin : « non conclusif pour P » signifie que les critères énoncés au Tableau 4-7 ne sont pas remplis et le constituant ne peut être considéré comme persistant. « Biodégradation rapide » signifie que le constituant est biodégradable mais pas suffisamment pour être considéré comme « facilement biodégradable ».

Aucune estimation n'a été calculée pour le T-cadinol

Tableau 4-8 : Données relatives à la biodégradabilité des constituants du lavandin grosso de la base de données publique de l'ECHA (biodégradabilité REACH), estimée par Biowin (Biowin).

Nom constituant	fourchette (%)	Biodegradabilité (REACH)	Biowin
α-pinène	0.1-1	f; test	Non conclusif pour P
camphène	0.1-0.5	N; test, QSAR	Non conclusif pour P
β-pinène	0.1-1		Non conclusif pour P
sabinène	t-0.5		Non conclusif pour P
myrcène	0.3-1.5	F; test	Biodegradation rapide
limonène	0.2-1.5		Non conclusif pour P
cinéole-1.8	4-10		Non conclusif pour P
(Z) β-ocimène	0.4-2		Biodegradation rapide
(E) β-ocimène	t-1.2		Biodegradation rapide
octanone-3	t-0.5		Facilement biodégradable
acétate d'hexyle	t-0.5		Facilement biodégradable
butyrate d'hexyle	0.1-0.7		Facilement biodégradable
camphre	6-9		Biodegradation rapide
linalol	23-38		Non conclusif pour P
acétate de linalyle	23-38		Biodegradation rapide
acétate de lavandulyle	1.5-3.5		Facilement biodégradable
terpinène-1 ol-4	1.5-5.5		Non conclusif pour P
(E) β-caryophyllène	1-2.5		Non conclusif pour P
(E) β-farnésène	0.2-2		Non conclusif pour P
lavandulol	0.2-1.5		Biodegradation rapide
α-terpinéol	0.3-1.5		Non conclusif pour P
bornéol	1.5-3.7		Non conclusif pour P
acétate de néryle	t-0.5		Facilement biodégradable
acétate de géranyle	t-1.2		Facilement biodégradable
germacrène D	0.2-1		Non conclusif pour P
nérol	t-0.5		Facilement biodégradable
géranol	0.2-1	F, test	Facilement biodégradable
octène-1 ol-3	t-0.5		Facilement biodégradable
T-cadinol	t-0.5		NA
Acetate de 1-octène 3-yle	0.1-0.5		Facilement biodégradable
para cymène	t-0.5		Biodegradation rapide
terpinolène	0.1-1		Biodegradation rapide

Nom constituant	fourchette (%)	Biodegradabilité (REACH)	Biowin
trans-linalol oxyde	t-0.5		Non conclusif pour P
hexyl isobutyrate	t-0.2		Facilement biodégradable
Cis linalol oxyde	t-1		Non conclusif pour P

F : facilement biodégradable remplissant le critère de la fenêtre des 10 jours, f : facilement biodégradable mais ne remplissant pas le critère de la fenêtre des 10 jours, test : résultat du dossier d'enregistrement provenant de test, QSAR : estimation figurant dans le dossier d'enregistrement, NA : non applicable.

Selon ces résultats, les constituants peuvent être groupés en trois ensembles :

Groupe 1 : Facilement biodégradable	Groupe 2 : Biodégradable	Groupe 3 : Persistance suspectée
α-pinène β-pinène myrcène octanone-3 acétate d'hexyle butyrate d'hexyle acétate de lavandulyle acétate de néryle acétate de géranyle nérol géraniol octène-1 ol-3 Acetate de 1-octène 3-yle héxyl isobutyrate	(Z) β-ocimène (E) β-ocimène camphre acétate de linalyle lavandulol para cymène terpinolène	Camphène Sabinène Limonène cinéole-1,8 linalol terpinène-1 ol-4 (E) β-caryophyllène (E) β-farnèsène α-terpinéol bornéol germacrène D trans-linalol oxyde Cis linalol oxyde T-cadinol

En l'absence de données le T-cadinol rejoint le groupe 3. Les estimations des pinènes étant identiques et non concordantes avec les résultats de test, le β-pinène est regroupé avec l' α-pinène dont la biodégradabilité a été testée.

Pour ces substances, BIOWIN montre certaines limites puisque certaines prédictions sont estimées alors que peu de fragments ont été identifiés, ou se situent dans le domaine d'incertitude du modèle. Comme mentionné dans le R11, quand les prédictions réalisées par ces modèles sont fiables et que les résultats indiquent que la substance n'est pas persistante, aucune information supplémentaire n'est nécessaire à l'évaluation PBT/vPvB et la conclusion en découlant est alors que la substance ne remplit pas le critère P. Par contre les cas limites doivent être examinés attentivement notamment quand les probabilités liées à la dégradation ultime (BIOWIN 3) sont comprises entre 2,2 et 2,7 ce qui est

le cas pour les constituants appartenant au groupe 3. Dans ce cas, il doit alors être envisagé de poursuivre l'investigation avec des modèles plus complets comme CATABOL par exemple ou de faire des read-across à partir de données issues de test réalisé avec des substances proches. Il est alors possible de s'appuyer sur le document du JRC (PAVAN and WORTH, 2006) ainsi que sur le document guide concernant le groupement des substances (ECHA, 2008b).

2. La concrète de sauge sclarée

Le test de biodégradabilité facile peut être techniquement réalisé sur cette substance. En effet, il peut être réalisé en milieu liquide mais en étant appliqué à un support et soumis à une légère agitation afin d'optimiser la surface de contact avec les microorganismes. Cependant, le résultat de celui-ci est insuffisant pour conclure sur la persistance de la substance pour les raisons évoquées précédemment et doit s'appuyer sur un état des connaissances concernant la biodégradabilité des constituants connus. Ainsi selon la liste des constituants connus pour cette UVCB, le tableau suivant peut être dressé :

Groupe 1 : Facilement biodégradable	Groupe 2 : Biodégradable	Groupe 3 : Persistance suspectée
-	Formiate de linalyle Acétate de linalyle	linalol β-caryophyllène α-copaene α-terpinéol germacrène D Sclaréol

Les mêmes conclusions s'appliquent, cependant, une attention particulière doit se porter sur certaines substances appartenant au groupe 3, **β-caryophyllène**, **α-copaene** et **germacrène D**, qui ont également un Log Kow élevé indiquant une importante capacité à être bioaccumulées par les organismes. Le **sclaréol**, en particulier, constituant connu majoritaire, estimé par BLOWIN comme étant récalcitrant ce qui signifie que cette substance remplit le critère de persistance. Compte-tenu de son Log Kow élevé de 6, cette substance pourrait remplir les critères correspondant à une substance vPvB. Dans le cas d'un enregistrement de la concrète de sauge sclarée pour une bande de tonnage supérieure à 10 tonnes, la confirmation de ce critère conduirait à une évaluation de l'exposition et une caractérisation des risques liés à celle-ci.

4.4 CONCLUSIONS

2 approches sont possibles :

- l'approche substance ou « Whole mixture »
 - ✓ Avantages :
 - ↳ le mélange est entièrement évalué (tient compte des effets des constituants non identifiés) et
 - ↳ les interactions entre constituants sont prises en compte
 - ✓ Inconvénients :
 - ↳ les tests d'écotoxicité long terme sont difficilement interprétables,
 - ↳ certains paramètres n'ont pas de sens pour un mélange (solubilité, la pression de vapeur, Kow, la bioaccumulation, la dégradabilité)
 - ↳ le devenir dans l'environnement de la substance (évaluation de l'exposition) dépend des propriétés intrinsèques de chacun des constituants
- ou l'approche constituant
 - ✓ Avantages :
 - ↳ Tous les paramètres peuvent être identifiés et ont un sens
 - ↳ Les tests long terme sont interprétables
 - ↳ Permet une approche par regroupement ou catégorie, les read-across sont plus faciles
 - ✓ Inconvénients :
 - ↳ Les interactions entre constituants ne sont pas prises en compte,
 - ↳ Un inventaire exhaustif des constituants doit être réalisé
 - ↳ Les tests sont multipliés

→ L'évaluation d'une SNC doit comprendre différentes étapes :

1. Une phase analytique au cours de laquelle la composition qualitative et quantitative de la SNC doit être déterminée de la façon la plus exhaustive possible, (au moins jusqu'à 10 % et constituants dangereux ou PBT/vPvB jusqu'à 0,1 %)
2. Une recherche documentaire exhaustive, portant sur la SNC et/ou ses différents constituants déterminés au cours de la phase analytique
3. Analyse des données et identification des manques qui peuvent être comblés par des QSAR, un read-across (utilisation d'une donnée expérimentale ou QSAR obtenue sur une substance structurellement proche ou congénère) ou une approche par catégorie ou congénère afin de caractériser le danger de ces composés chimiques ou/et de la substance en elle-même.
4. Et si nécessaire d'une évaluation de l'exposition et une caractérisation du risque.

La véritable stratégie d'évaluation serait une approche mixte qui cependant préférerait considérer l'UVCB dans sa totalité quand cela a un véritable sens et les paramètres difficiles seraient abordés constituants par constituant.

5. LISTE DES INFORMATIONS NÉCESSITANT UNE ADAPTATION TECHNIQUE

5.1 POUR LES DONNÉES PHYSICO-CHIMIQUES

Tableau 5-1 : Liste des propriétés physico-chimiques nécessitant une adaptation pour l'évaluation d'une UVCB.

7.2	Point de fusion/congélation	Description de l'état de la SNC après 2 jours d'exposition à +5 et -20°C
7.3	Point d'ébullition	Détermination de la température à partir de laquelle la SNC entre ébullition à 1atm
7.5	Pression de vapeur	Calcul de la somme des pressions partielles des constituants connus ou une gamme de pression de vapeur déterminée
7.7	Hydrosolubilité	<p>Peut être calculée à partir des données des constituants soit expérimentalement selon la méthode de la ligne directrice OCDE n°105 soit par élution sur colonne ou la méthode des flacons. Ces méthodes sont utilisables pour des solubilités inférieures et supérieures à 10⁻² g/L respectivement, soit par estimation QSAR.</p> <p>Il peut être envisagé d'évaluer la masse dissoute du mélange et de réaliser un profil chromatographique de ce qui est solubilisé, après saturation de la phase aqueuse (WAF). Il serait alors envisageable de « normaliser » un protocole en optimisant le temps de solubilisation en fonction du type de SNC afin d'obtenir un protocole spécifique au SNC.</p>
7.8	Coefficient de partage n-octanol/eau	<p>Calculer par QSAR ou mesurer à partir des constituants</p> <p>Une approche expérimentale peut aussi être envisagée en définissant un protocole de mise en contact avec les deux phases et réalisation de profil chromatographique afin d'identifier dans la mesure du possible les constituants qui passent dans l'une et l'autre phase. Bien entendu, le résultat ne peut être un Kow mélange mais permettra de mettre en évidence la difficulté de l'obtention de ce coefficient de partage pour un mélange et rendra d'autant plus acceptable une approche par constituants pour ce paramètre soit par QSAR soit selon des données expérimentales</p>
7.10	Inflammabilité	<p>Les tests ne sont requis que pour les substances pour lesquelles la structure constitue une alerte. Ainsi l'absence de constituants présentant des propriétés inflammables doit être justifiée pour ne pas réaliser les essais. La justification peut être la suivante :</p> <p><i>« not relevant because no constituent is suspected to be flammable. No structural alerts of flammable properties are taken into account »</i></p>
7.11	Explosibilité	<p>Les tests ne sont requis que si la substance et donc les constituants présentent des groupements chimiques associés à des propriétés explosives.</p> <p>La justification peut être la suivante :</p> <p><i>« Not relevant. The constituents of the substance does not contain any chemical structural groups associated with explosivity then a negative result is likely »</i></p>

7.12	Température d'auto-inflammation	Test limite à 2 températures (200, 300°C)
7.13	Propriétés comburantes	La plupart des substances ne présentent pas de propriétés comburantes et le test peut ne pas être réalisé sur la base de l'analyse structurelle. La justification peut être la suivante : « <i>Not relevant. Based on chemical structure of the constituents, the substance does not possess oxidizing properties. According to guidance R7a test is not required</i> ».
7.14	Granulométrie	Pertinent pour les substances dont la solubilité est inférieure à 10 ⁻⁶ g/L et si aucune particule inférieure à 100 µm

5.2 POUR LES DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des données sont requises pour les deux bandes de tonnage. Des stratégies de tests ont été élaborées pour la plupart des critères demandés.

L'ensemble de la stratégie pour les données toxicologiques est basé tout d'abord sur l'exploitation des données existantes, les plus accessibles étant celles concernant la classification. Il existe ensuite de nombreuses méthodes alternatives pour chaque essai, in silico/in vitro, qui peuvent permettre de constituer une approche WoE. In fine, un essai peut être réalisé.

Les méthodes les plus couramment utilisées à ce jour pour l'étude de la toxicité des SNC sont les suivantes :

- irritation cutanée : test Episkin® ou Epiderm® (sur épiderme humain reconstruit).
- irritation oculaire : au moyen de tests de cytotoxicité sur fibroblastes (par fixation du Rouge Neutre), du test HETCAM (sur membrane chorioallantoïdienne de l'oeuf embryonné de poule), du test Episkin® ou Epiderm® (*) (sur épiderme humain reconstruit).
- sensibilisation : en l'absence de modèle in vitro validé, la méthode recommandée est le Local Lymph Node Assay (OCDE 429 du 24/04/2002). Bien que ce test utilise des animaux en tant que test de toxicité répétée, ce modèle expérimental s'inscrit parmi les méthodes alternatives à l'expérimentation animale afin de contribuer à la réduction du nombre d'animaux.
- génotoxicité : on utilise le plus souvent en screening le test d'Ames (OCDE 471) de mutation réverse. En cas d'effet bactéricide aux concentrations utilisées ou de doute dans l'interprétation du résultat, il est possible de recourir à d'autres essais de génotoxicité, tel le test de mutation génique sur cellules de mammifères (OCDE 476 sur cellules L5178Y, CHO, V79...). En fonction des résultats obtenus, un second test de confirmation sur cellules eucaryotes peut être nécessaire : test de micronoyaux (Micronucleus) (OCDE 474), test d'aberration chromosomique (OCDE 473)...

La réalisation de ces tests sur la substance complexe permet de tenir compte d'effet toxique synergique ou antagoniste.

5.2.1 IRRITATION/CORROSION OCULAIRE

La Figure 5-1 propose une stratégie pour le critère d'irritation oculaire. L'étape 1 peut consister en une recherche des constituants composant la SNC classés pour ce critère. Les valeurs seuils définissent un seuil au-delà duquel la présence dans une substance ou un mélange de toute impureté, additif ou élément individuel classé est prise en compte pour la classification. Dans le cas de la classe de danger « irritation/corrosion », tout constituant présent à une concentration supérieure ou égale à 1 % doit être prise en compte.

Par exemple pour le lavandin grosso, un constituant représente 1 % de la composition et est classés « Eye Dam » Catégorie 1, il s'agit du géranjol. Par conséquent, sur la base des limites de concentrations génériques impliquant la classification dans cette classe de danger, le lavandin grosso devrait être classé « Eye Irrit » catégorie 2 sauf si des tests réalisés avec l'huile essentielle de lavandin grosso permet de démontrer le contraire.

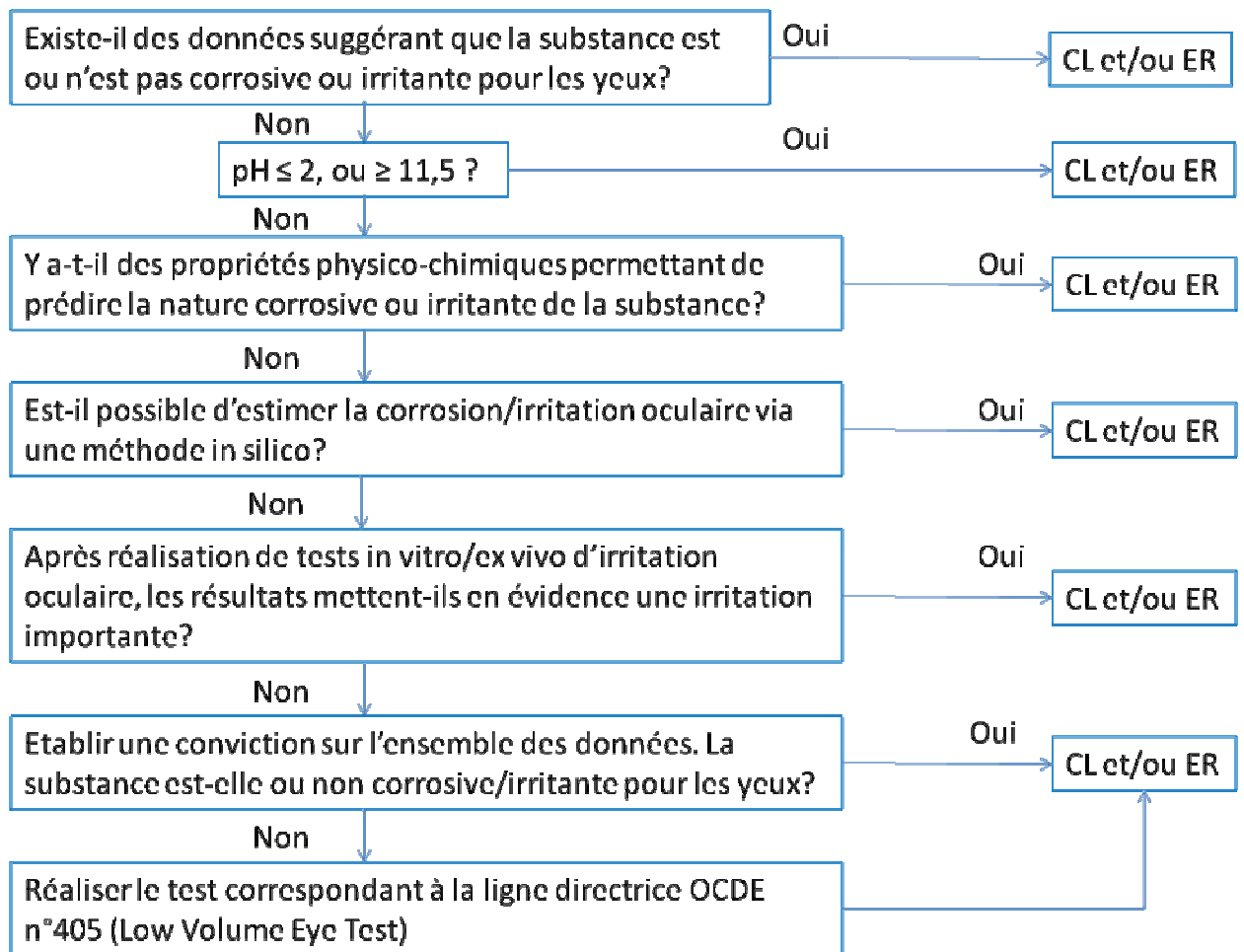


Figure 5-1 : Stratégie pour l'irritation oculaire (CL : classification, ER : évaluation des risques pouvant être nécessaires pour les substances dont le tonnage est supérieur à 10 t/an)

5.2.2 IRRITATION/CORROSION CUTANÉE

Pour l'irritation cutanée, la même démarche peut être envisagée selon la Figure 5-2.

Pour le lavandin grosso, 6 constituants classés « Skin Irritation » sont présents à une concentration supérieure ou égale à 1 % et représentent jusqu'à 11,4 % de la composition, il s'agit du myrcène, du (Z) β -ocimène, du terpinène-1 ol-4, de l'acétate de géranyle, du géraniol, et du terpinolène. Par conséquent, sur la base des limites de concentrations génériques impliquant la classification dans cette classe de danger, le lavandin grosso devrait être classé « Skin Irrit » catégorie 2 sauf si des tests réalisés avec l'huile essentielle de lavandin grosso permettent de démontrer le contraire.

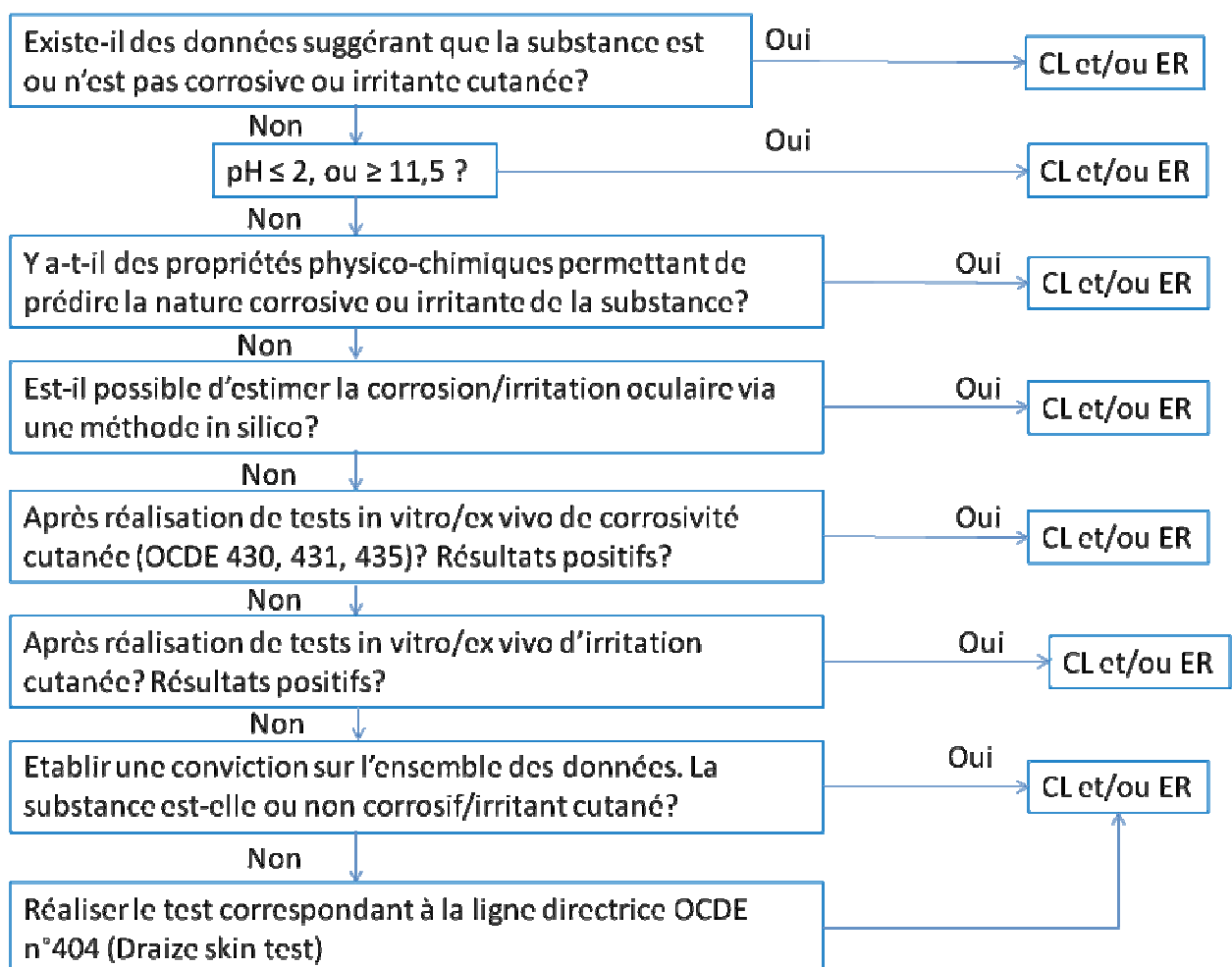


Figure 5-2 : Stratégie concernant l'irritation cutanée (CL : classification, ER : évaluation des risques)

5.2.3 SENSIBILISATION CUTANÉE

La stratégie concernant la sensibilisation cutanée est présentée dans la Figure 5-3.

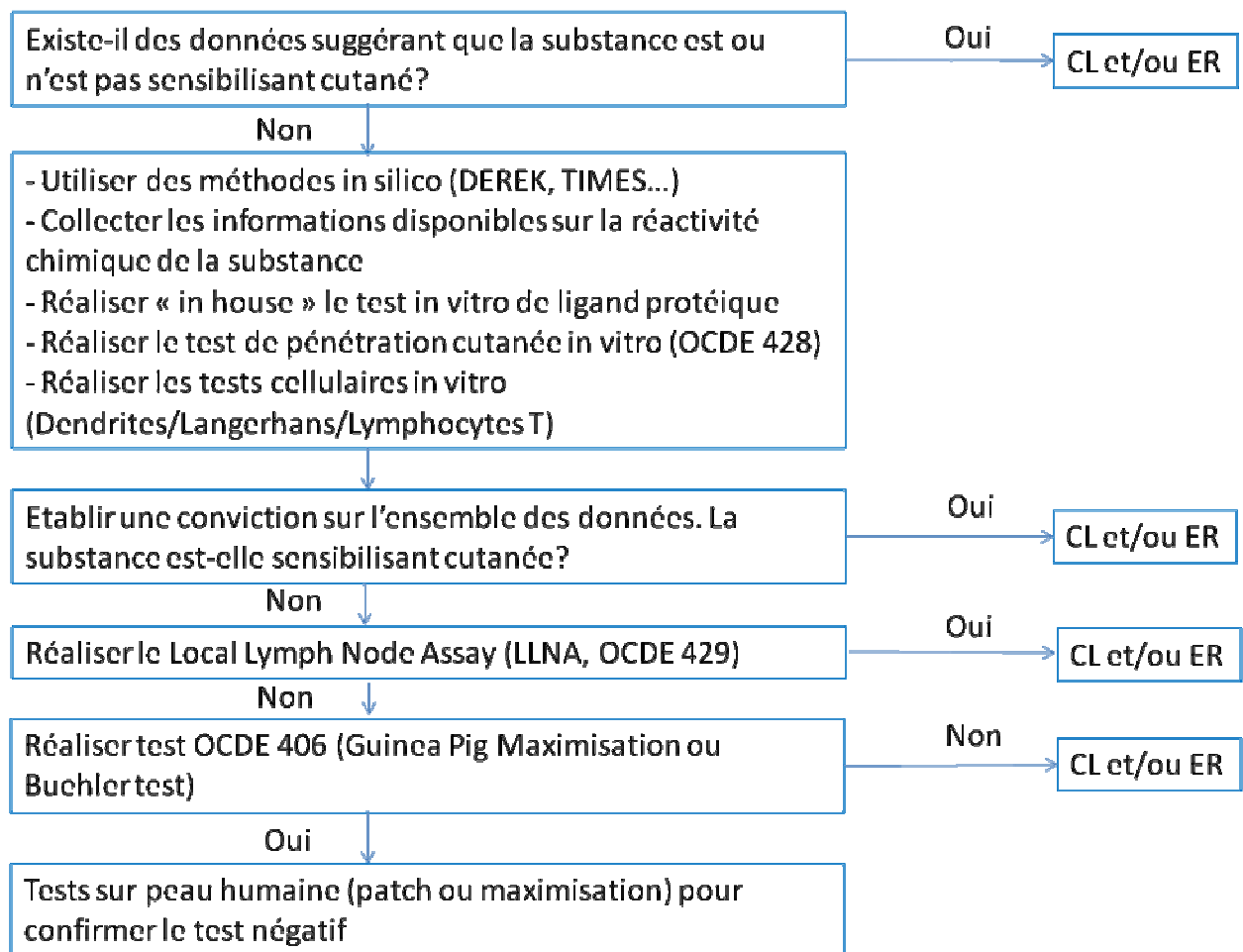


Figure 5-3 : Stratégie concernant la sensibilisation cutanée (CL : classification, ER : Evaluation des risques)

En première approche, les données déjà disponibles doivent être utilisées, en particulier celles issues de la classification. En ce qui concerne la classification pour la sensibilisation cutanée, l'additivité n'existe pas pour les mélanges. La classification du mélange en tant que sensibilisant est déclenchée dès que le mélange contient un constituant à plus de 1 % classé en tant que « skin sens. » catégorie 1.

Ainsi pour le lavandin grosso, le terpinène-1ol-4 représente jusqu'à 5,5 % de la composition et est classé sensibilisant cutané catégorie 1, selon l'inventaire de classification de l'ECHA. Par conséquent, le lavandin grosso devrait être classé « Skin Sens » catégorie 1.

Selon la stratégie exposée, la réalisation d'essai peut être envisagée en commençant par le test LLNA (Local Lymph Node Assay). La ligne directrice OCDE 429 (LLNA) n'exclut pas explicitement les substances UVCB du champ d'application mais mentionne par contre que les mélanges ne sont pas couverts. Selon le document de l'ICCVAM (ICCVAM, 2010) qui a étudié l'intégration des mélanges dans le domaine d'application du LLNA, le manque de données sur les mélanges et notamment chez l'homme n'a pas permis de conclure. Les mélanges sont donc toujours exclus du domaine d'applicabilité.

Les problèmes dans le cas des UVCB sont donc les suivants :

- Le problème récurrent de la variabilité de la composition des UVCB rend ensuite délicat d'extrapoler les résultats pour l'ensemble de la substance UVCB.
- des effets irritants peuvent induire des résultats faussement positifs. D'après la ligne directrice OCDE 429 et la méthode d'essai B.42 : "Malgré les avantages du LLNA par rapport aux essais classiques sur les cobayes, il faut reconnaître qu'il présente certaines limites imposant parfois le recours aux essais classiques sur cobayes (par exemple, des résultats faussement négatifs avec certains métaux, des résultats faussement positifs avec certains produits irritants pour la peau)".

Afin de répondre à la question si le LLNA est fiable pour les mélanges et UVCB, cela nécessite une analyse détaillée avec plusieurs exemples et un état de l'art complet sur ce point.

5.2.4 MUTAGÉNICITÉ

De la même façon que pour les effets sensibilisants, il n'existe pas de règle d'additivité pour la classification des mélanges. La classification du mélange en tant que mutagène de catégorie 2 est déclenchée dès que le mélange contient un constituant à plus de 1 % classé en tant que « Muta. » catégorie 2. Ainsi pour le lavandin grosso, le terpinène-1ol-4 représente jusqu'à 5,5 % de la composition et est classé mutagène catégorie 2, selon l'inventaire de classification de l'ECHA. Par conséquent, le lavandin grosso devrait être classé « Muta. » catégorie 2.

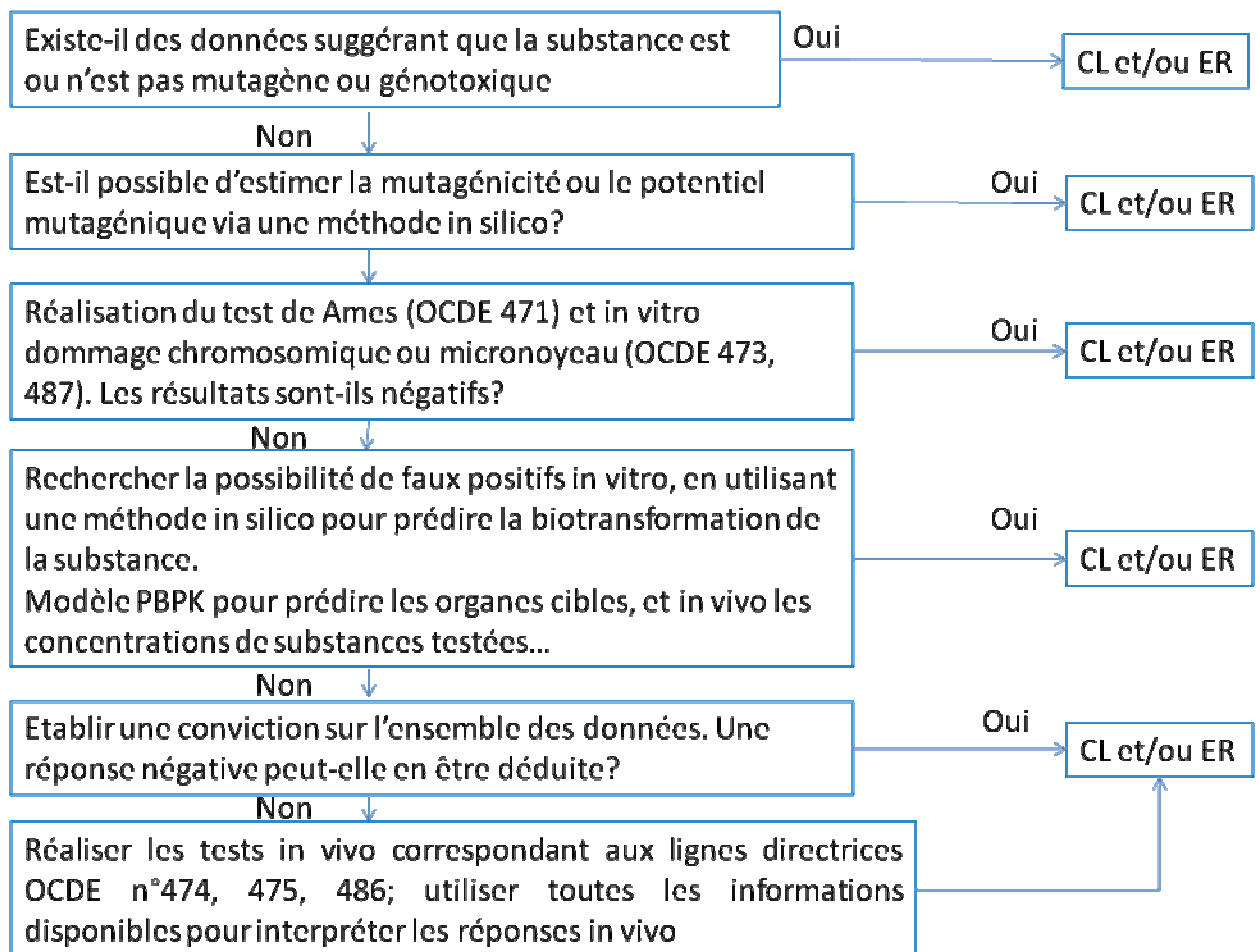


Figure 5-4 : Stratégie pour le critère de mutagénicité (CL : classification, ER : Evaluation des risques)

5.2.5 TOXICITÉ AIGUE

Une approche par constituant peut être réalisée pour cette classe de danger. Dans le cas de la classe de danger « Toxicité aiguë » catégorie 4, les valeurs seuils sont fixées à 1 %, ce qui implique que tout constituant présent à une concentration supérieure ou égale à 1% doit être prise en compte.

Dans le cas du lavandin grosso, 3 constituants classés « Toxicité aiguë » catégorie 4 (voie orale) sont présents à plus de 1 % dans la composition. Une formule d'additivité permet d'estimer la toxicité aiguë d'un mélange à partir de celle des différents composés classés (chaque voie d'exposition étant considérée séparément). En l'absence de donnée concernant l'estimation de la toxicité aiguë d'un constituant, des valeurs par défaut sont définies pour chaque catégorie et voie d'exposition.

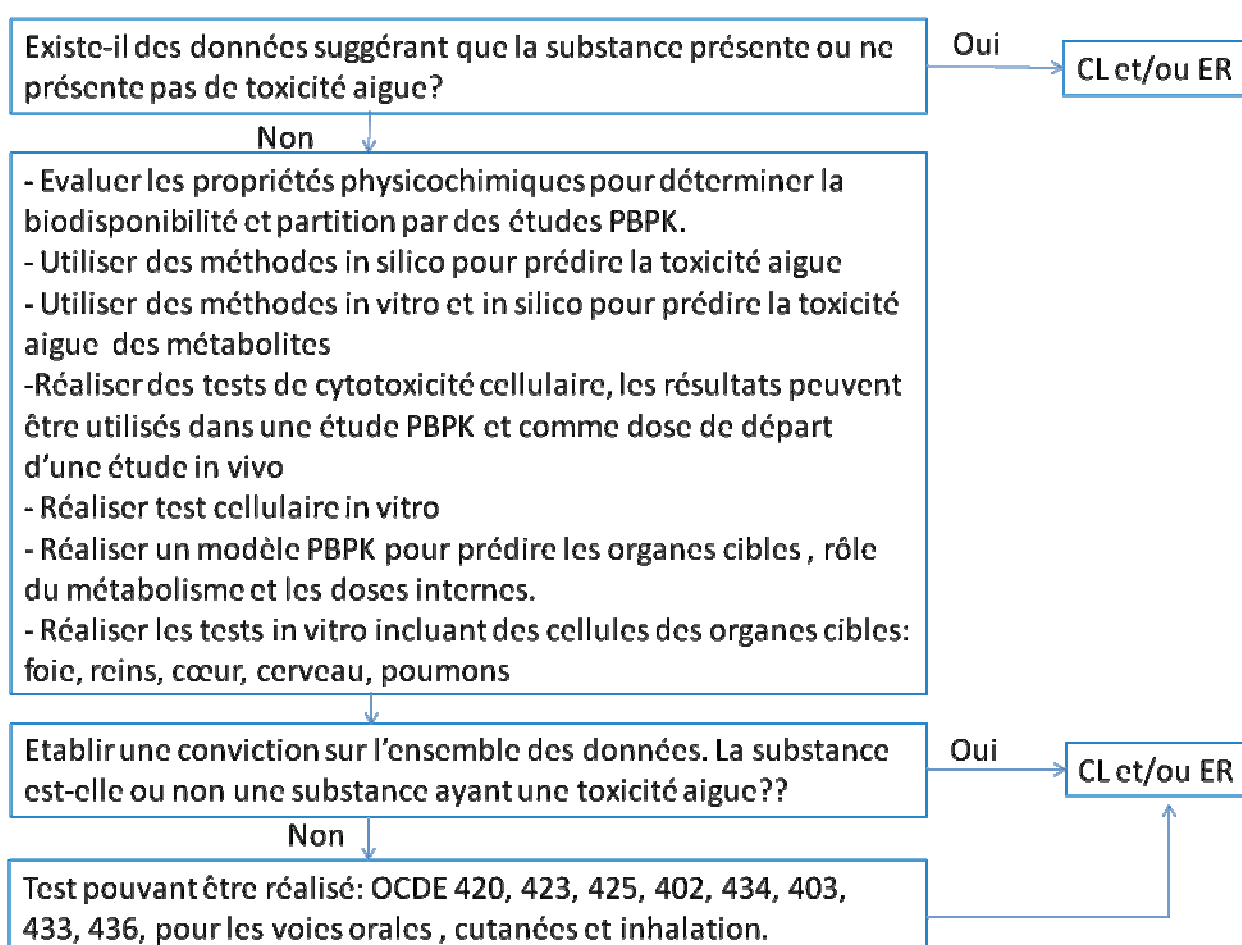


Figure 5-5 : Stratégie pour la toxicité aiguë (CL : classification, ER : Évaluation des risques)

5.2.6 TOXICITÉ SPÉCIFIQUE POUR CERTAINS ORGANES CIBLES

Pour la classe de dangers « toxicité spécifique pour certains organes cibles », exposition répétée ou unique, de catégories 1 ou 2, une approche par constituant peut être réalisée. Toutefois, dans le cas lavandin grosso, aucun constituant n'est classé « STOT RE » ou « STOT SE » de catégorie 1 ou 2.

La classe de danger « STOT SE » de catégorie 3 représente les critères relatifs à l'irritation respiratoire et aux effets narcotiques. Pour ces dangers, l'approche par constituant doit être réalisée avec prudence. Une limite de concentration générique entraînant la classification de 20 % est fixée (additivité des constituants), toutefois, cette dernière peut être modulée selon la nature du ou des constituants.

Dans le cas du lavandin grosso, seul l'octanone-3 est classé « STOT SE » de catégorie 3 et est présent à 0,5 % dans la composition. Par conséquent, le lavandin grosso ne devrait pas être classé « STOT SE » de catégorie 3.

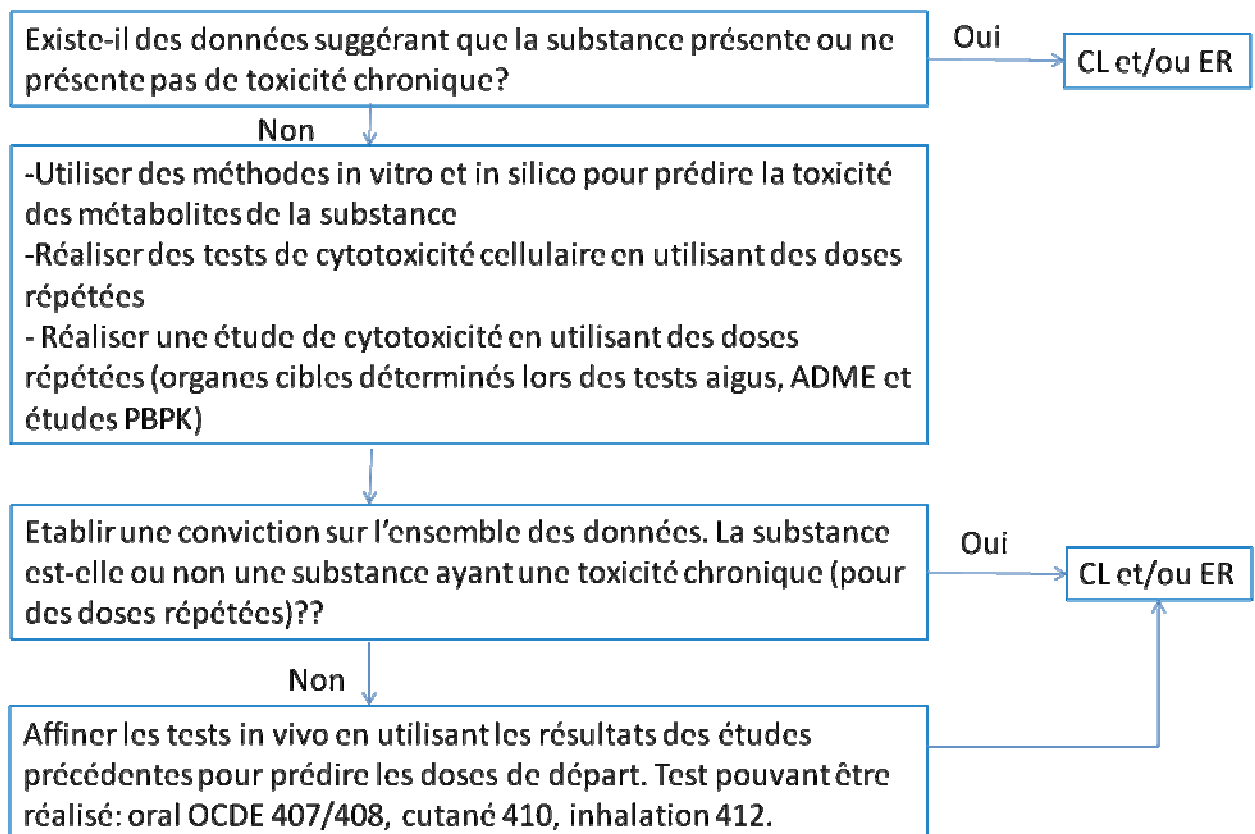


Figure 5-6 : Stratégie pour le critère de toxicité par dose répétée

5.2.7 DANGERS PAR ASPIRATION

La classification des dangers par aspiration d'une substance ou d'un mélange repose notamment sur la viscosité cinématique, mesurée à 40 °C, qui doit être égale ou inférieure à 20,5 mm².s⁻¹ pour induire la classification.

Dans le cas du lavandin grosso, cette donnée n'est pas disponible, toutefois, aucun constituant classé « Asp. Tox. » n'étant présent à plus de 10 % dans la formulation, le lavandin grosso ne devrait pas être classé pour cette classe de danger sauf si la viscosité cinématique mesurée pour l'huile essentielle de lavandin grosso est égale ou inférieure à 20,5 mm².s⁻¹.

5.2.8 CONCLUSION

Pour les huiles essentielles majoritairement définies, les SNC type 1, les données pourraient être déduites de celles des composés principaux et de leurs concentrations typiques. Cependant il est très difficile de prédire la toxicité de ces substances dans la mesure où les concentrations de chaque composé sont très variables et qu'une partie significative de la formulation est constituée de composés de toxicité inconnue.

Pour les huiles essentielles mal définies, les propriétés toxicologiques des substances peuvent être évaluées à partir des données de la SNC ou des données concernant les constituants connus ou de substances structurellement apparentées (approche QSAR ou/et par catégorie) et par extrapolation de leurs concentrations à une SNC « typique ».

Cependant, l'approche par constituants présente l'inconvénient de ne pas tenir compte des interactions entre les constituants. En effet, la toxicité d'un mélange peut ne pas être que la somme des toxicités de ses constituants. Les interactions peuvent être de type synergique (le mélange est plus toxique que prédit par ses constituants) ou antagoniste (le mélange est moins toxique que prédit par ses constituants). La littérature scientifique fournit de nombreux exemples d'effets synergiques dont certains mettant en évidence qu'un mélange peut avoir une toxicité significative alors que les constituants en faibles concentrations correspondant à celles du mélange ne présentent aucune toxicité (Kortenkamp et al., 2009)

Les approches faisant intervenir les notions de facteurs d'équivalence toxiques (méthode utilisée pour l'évaluation des mélanges de dioxine) ou d'addition d'unités toxiques peuvent être utilisées afin de combler des lacunes de données. Ces méthodes sont utilisés pour évaluer les mélanges (OCDE, 2009)

5.3 POUR LES DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

Un test d'écotoxicité est valide s'il est possible de faire le lien entre un effet et une quantité de substance à laquelle les organismes ont été exposés, c'est-à-dire si l'exposition est maîtrisée. Ainsi, les tests à réaliser avec des SNC peuvent nécessiter des adaptations des protocoles « classiques » de part leur manque de solubilité, leur volatilité et le nombre de constituants qui la compose rendant un suivi analytique compliqué et coûteux.

5.3.1 ADAPTATIONS TECHNIQUES

5.3.1.1 ADAPTATION DES PROTOCOLES EXISTANTS

Pour les données requises au titre de l'annexe VII et à l'exception des critères particuliers comme la biodégradation évoquée précédemment, l'approche par substance ou SNC peut être utilisée pour l'ensemble des tests d'écotoxicité. Les constituants du mélange ont des propriétés individuelles (par exemple, dégradabilité, la volatilité, etc...) qui peuvent nécessiter que des mesures soient prises afin de réduire les pertes. Certaines adaptations doivent être réalisées en raison de la faible solubilité, de la volatilité de la substance mais ces tests sont techniquement réalisables. Il est possible de réaliser le test algue et daphnie en flacon fermé, des techniques de mise en solution sont décrites le document de l'OCDE (2000) concernant les substances difficiles, le suivi analytique peut être fait à partir du suivi d'un ou plusieurs marqueurs de la SNC que l'on sait quantifier. Les constituants qui peuvent être utilisés comme marqueur de la SNC devraient être des constituants représentant une fraction connue de la SNC, pour lesquels le comportement dans le milieu du test est connu et pour lesquels on dispose d'une méthode d'analyse dont la limite de quantification est compatible avec les concentrations testées.

Des adaptations techniques sont proposées et présentées dans le Tableau 5-2

Tableau 5-2 : Tests nécessaires à l'évaluation de l'écotoxicité et proposition d'adaptations techniques

9.1.1 Toxicité daphnie court terme	Les SNC étant des mélanges complexes qui sont souvent très peu solubles dans l'eau et très volatiles, ce qui nécessite des modifications du protocole expérimental (système clos par exemple). Une étude de toxicité à long terme sur les daphnies (conformément à l'annexe IX) pourrait être envisagée en partant du raisonnement que ceci permettrait de tester des concentrations plus faibles (mais pour une durée plus longue) ce qui pourrait être pertinent pour une substance peu soluble dans l'eau. De plus, les essais à court terme sur des invertébrés n'ont pas besoin d'être réalisés si un test de toxicité aquatique à long terme sur les invertébrés est disponible, ou si les informations requises pour la classification environnement est disponible. Cependant, en raison des propriétés de ces substances, ces études long terme sont à éviter car l'exposition est alors très difficile à contrôler face à ce type de mélange.
9.1.2 Inhibition de la croissance des algues	<p>Le WAF peut être utilisé. Le protocole est partiellement expliqué dans le document de l'OCDE (OCDE, 2000). Cependant, une bonne partie du déroulement de celui-ci est laissé à jugement d'expert. Il pourrait être envisagé de développer des méthodologies de préparation et de test WAF spécifiquement adapté aux SNC comme les huiles essentielles notamment au niveau de la préparation et de la saturation de la phase aqueuse.</p> <p>La norme NF ISO 14442 (AFNOR, 2006) est une ligne directrice pour la réalisation d'essai algue notamment avec des matières peu solubles, volatiles notamment. Cette ligne directrice peut servir de base à la préparation d'un protocole de test adaptée aux SNC</p>
9.1.3 Toxicité poisson court terme	<p>Test semi-statique ou continu</p> <p>Test subchronique à considérer (Test embryon OCDE 212 à considérer surtout si la substance a un usage cosmétique)</p> <p>Le WAF peut être utilisé. Le protocole est partiellement expliqué dans le document de l'OCDE (OCDE, 2000). Cependant, une bonne partie du déroulement de celui-ci est laissé à jugement d'expert. Il pourrait être envisagé de développer des méthodologies de préparation et de test WAF spécifiquement adapté aux SNC comme les huiles essentielles</p>
9.1.4 Inhibition de la respiration des boues activées	<p>Techniquement faisable pour les substances complexes et peu soluble.</p> <p>N'est pas requis si la substance est facilement biodégradable</p>
9.2.1_1 Biodegradation facile	<p>Peut être réalisé en système clos pour les substances volatiles</p> <p>Pour les substances peu solubles, le protocole peut être adapté avec des lames de verre, à partir de la norme ISO 10634.</p> <p>Le test sur l'UVCB devrait être réalisé avec une méthode de</p>

	<p>suivi comme le dégagement de CO₂</p> <p>La dégradabilité des constituants peut être estimée par QSAR. BIOWIN ayant un domaine d'applicabilité ne couvrant pas totalement l'ensemble de ceux-ci, le développement d'un QSAR plus pertinent et plus spécifique au SNC peut être très utile.</p>
9.2.2 Hydrolyse	<p>Pas requis si facilement biodégradable ou pas soluble</p> <p>L'approche la plus intéressante serait de regarder les propriétés des constituants connus</p>
9.3.1 Adsorption/desorption	<p>Pas requise si les propriétés physico-chimiques de la substance montrent un faible pouvoir d'adsorption.</p> <p>Pas requis si la substance et ses produits de dégradation se décomposent rapidement.</p> <p>Les Koc des constituants peuvent être estimés par QSAR. Cependant les modèles actuels comme EPIWIN sont assez peu fiables</p>

5.3.1.2 LES WAF (WATER ACCOMODATED FRACTIONS)

La toxicité des mélanges complexes qui ne sont que partiellement soluble dans l'eau, peut être déterminée par la préparation de WAF (Water accommodated fractions). Le terme de WAF est appliqué à un milieu aqueux ne contenant que la fraction soluble du mélange complexe. Les données de test obtenues par un WAF s'appliquent au mélange en tant qu'entité. Les WAF sont préparés individuellement et non par série de dilution en série d'une solution stock unique. La substance complexe est diluée directement et mélangée pendant une période de temps suffisante pour parvenir à un équilibre entre la fraction dissoute et non dissoute. Après une période de stabilisation (pour permettre la séparation de phase en cas d'émulsion) la phase aqueuse est soutirée pour le test. La durée des phases de mélange et de décantation devrait normalement être déterminée en réalisant une étude préliminaire. Des techniques telles que la turbidimétrie et l'analyse du carbone organique totale peut fournir des indications utiles sur l'état d'avancement de la phase de mélange et de séparation. La méthode de préparation (l'intensité de l'agitation, la durée de la phase de décantation) peut fortement influencer les résultats obtenus et doivent donc être décrits dans le rapport d'étude. La stabilité de la composition durant la durée de l'exposition doit aussi être mentionnée. L'exposition à la fraction dissoute du mélange est exprimée en taux de charge correspondant au rapport entre la masse du mélange et le volume de milieu utilisé pour la préparation du WAF. Le taux de charge peut être considéré comme équivalent à une concentration nominale. L'analyse chimique spécifique est nécessaire pour démontrer la réalisation de l'équilibre lors de la préparation et la stabilité au cours du test. Des méthodes permettant d'identifier les variations brutes de la composition du WAF avec le temps sont nécessaires : Spectroscopie infra-rouge ou ultra-violet, aire de pic totale, ou l'analyse du carbone organique total peut aussi être utile dans le suivi des pertes de matériel d'essai. Cependant, la faible sensibilité de cette méthode (environ 1 mg/L) peut limiter son applicabilité. Les CE₅₀ ou CL₅₀ des tests classiques d'écotoxicité sont exprimées en taux de charge et deviennent des LL₅₀ et EL₅₀. L'utilisation de la LL₅₀ pour dériver une PNEC est cependant difficile si aucune analyse de la fraction adaptée n'est réalisée.

5.3.2 PROBLÈME D'ÉVALUATION

En ce qui concerne les substances pour lesquelles un dossier annexe VIII doit être constitué, le problème se pose quand la substance est dangereuse ou certains constituants PBT/vPvB (encore que l'identification de ce critère pour une UVCB ne soit pas clairement expliqué ni décrit dans le document guide traitant de ce point) c'est-à-dire les substances pour lesquelles une évaluation des risques doit être conduite. Les SNC sont des produits complexes dont les constituants (alcools d'hydrocarbures terpéniques, les aldéhydes, les esters et les hydrocarbures) ont des propriétés différentes d'hydrosolubilité, de volatilité, d'absorption et lipophilie. Ces paramètres influencent le comportement des substances dans l'environnement. Celui-ci va alors agir comme un filtre et séparer les constituants de l'UVCB en fonction de leurs propriétés intrinsèques. En raison de ces différences, une évaluation des risques environnementaux doit commencer par une analyse des caractéristiques chimiques des constituants ce qui devrait permettre de calculer une concentration de constituant prédite dans l'environnement ou PEC. Cette PEC doit être confronté à une PNEC, celle-ci étant la PNEC du constituant. Il est alors nécessaire d'avoir des données sur la toxicité des constituants principaux (jusqu'à 10 % m/m) et des constituants pertinents (CMR ou PBT) jusqu'à 0,1 %.

Les informations sur la toxicité aquatique d'une substance sont utilisées pour permettre une évaluation des risques, pour l'utilisation de la classification et l'étiquetage, pour la détermination du critère (T) de toxicité dans l'évaluation PBT (substances ≥ 10 tonnes par an), ainsi que pour la dérivation de la $PNEC_{\text{eau}}$ (concentration prévisible sans effets pour l'eau), afin d'être ensuite utilisée pour la caractérisation des risques dans le CSR. La classification et l'étiquetage peuvent être basés sur les données des constituants ou des données de toxicité aiguë sur la SNC elle-même. Par contre, l'évaluation PBT et évaluation du risque environnemental ne peut être effectuée qu'en utilisant une approche par constituants. L'évaluation PBT doit tenir compte de tous les constituants connus présents $\geq 0,1$ %. L'évaluation des risques environnementaux nécessite la caractérisation du ratio PEC/PNEC. La PEC (Concentration environnementale estimée) ne peut pas être estimée pour un mélange complexe (SNC) constitué de composés ayant des comportements et un devenir différent dans l'environnement. Si la SNC contient certains constituants principaux identifiés comme responsable de la toxicité, l'évaluation des risques de la substance peut se baser sur la méthode d'additivité. Des groupes de constituants peuvent être traités comme une seule substance. Chaque catégorie de constituants est formée sur la base de leurs propriétés concernées par l'évaluation PBT et la caractérisation du ratio PEC/PNEC. Ces propriétés peuvent être estimées en utilisant une combinaison de méthodes alternatives et les résultats de test disponibles.

Les informations concernant la dégradabilité des substances doivent être utilisées pour la classification et l'étiquetage (par exemple pour déterminer si la substance a un potentiel de causer des effets à long terme dans l'environnement), le calcul de la PEC et pour évaluer la persistance dans l'évaluation PBT / vPvB. Ces évaluations sont normalement basées sur des données obtenues lors de tests standardisés de biodégradabilité facile et d'hydrolyse. Comme les SNC sont généralement obtenues par distillation elles peuvent être considérées comme

stables en milieu aqueux. Pour les SNC obtenues par d'autres techniques (par exemple pression à froid, extraction par solvant) les informations disponibles sur les constituants peuvent être utilisées pour donner une idée de l'hydrolyse de ces substances.

5.3.3 CONCLUSIONS

La réalisation des tests d'écotoxicité avec des SNC sont techniquement réalisables mais peuvent nécessiter des modifications et adaptations techniques en raison des propriétés de ces mélanges complexes.

Le suivi et le contrôle de l'exposition est rendu difficile par la complexité de ces substances. Il doit alors être envisagé de suivre un ou plusieurs constituants connus qui seront utilisés comme traceur.

La méthode du WAF peut également être envisagée et peut se justifier par le fait qu'est évaluée ici la toxicité de la fraction soluble de la substance naturelle.

Le problème d'évaluation le plus important se pose pour les substances dont le tonnage est supérieur à 10 tonne/an et pour lesquelles il est nécessaire de réaliser une évaluation des risques complètes. En effet le WAF ne permet pas forcément de dériver une PNEC et une fois dans l'environnement la substance est considérée comme étant la somme de ces constituants puisque chacun possède des propriétés physico-chimiques différentes. Dans ce cas, l'évaluation devrait être menée constituant pertinent par constituant pertinent. Cette approche peut être fastidieuse et en première approche, il serait possible de confronter une PNEC (substance totale) à une PEC estimée pour le constituant le plus hydrosoluble ou le plus présent dans le milieu aquatique. Cette approche pouvant ensuite être affinée si nécessaire par une approche constituant complète.

6. CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

Le paragraphe suivant a pour objectif d'évaluer le coût des essais présentés dans l'annexe VII d'une part et VIII d'autre part du règlement REACH. Les coûts ont été calculés sur la base de la moyenne des prix pratiqués par trois laboratoires européens.

6.1 CONSTITUTION D'UNE ANNEXE VII

6.1.1 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Concernant les informations sur les propriétés physico-chimiques demandées dans l'annexe VII du règlement REACH, nous proposons de réaliser les essais suivants :

Tableau 6-1 : Présentation des données physico-chimiques exigées pour un dossier Annexe VII (≥ 1 tonne)

Test	Ligne directrice	Remarques	Nature des Coûts
Etat à 20°C, à 101,3 kPa			
7.2 Point de fusion/congélation	EEC A1/ OCDE 102	Description de l'état de la SNC après 2 jours d'exposition à +5 et -20°C	Coût du test
7.3 Point d'ébullition	EEC A2/ OCDE 103	Détermination de la température à partir de laquelle la SNC entre ébullition à 1atm	Coût du test
7.4 Densité relative	EEC A3/ OCDE 109	L'étude ne doit pas être réalisée si la substance n'est stable en solution que dans un solvant particulier et si la densité de la solution est similaire à celle du solvant. Dans ce cas, il suffit d'indiquer si la densité de la solution est plus élevée ou moins élevée que celle du solvant	Coût du test

Test	Ligne directrice	Remarques	Nature des Coûts
7.5 Pression de vapeur	EEC A4/ OCDE 104	Déterminer à partir de la pression partielle des constituants connus ou une gamme de pression de vapeur déterminée "not relevant for UVCB substance and especially for Natural Complex Substance"	Approche constituants (par QSAR/ lettre d'accès /réalisation des tests)
7.6 Tension de surface	EEC A5/ OCDE 115	Si l'hydrosolubilité de la substance est inférieure à 1 mg/l à 20° C, l'essai ne doit pas être réalisé	Coût du test
7.7 Hydrosolubilité	EEC A6/ OCDE 105	Peut être calculée à partir des données des constituants Mesure de la masse dissoute, quantification par chromatographie gazeuse de la fraction dissoute après saturation de l'eau (WAF) « not relevant for UVCB substance and especially for SNC"	Approche constituants (par QSAR/ lettre d'accès /réalisation des tests)
7.8 Coefficient de partage n-octanol/eau	EEC A6/ OCDE 107, 11	Calculer ou mesurer à partir des constituants « not relevant for UVCB substance and especially for SNC"	Approche constituants (par QSAR/ lettre d'accès /réalisation des tests)

Test	Ligne directrice	Remarques	Nature des Coûts
7.9 Point Eclair	EEC A9	<p>L'étude ne doit pas être réalisée :</p> <p>si la substance contient uniquement des composants organiques volatils dont le point d'éclair est supérieur à 100° C pour les solutions aqueuses; ou</p> <p>si le point d'éclair estimé se situe au-delà de 200°C; ou</p> <p>si le point d'éclair peut être prédit avec précision par interpolation à partir de matières caractérisées existantes.</p>	Coût du test
7.10 Inflammabilité	EEC A10, A11	<p>Les tests ne sont requis que pour les substances pour lesquelles la structure constitue une alerte. Ainsi l'absence de constituants présentant des propriétés inflammables doit être justifiée pour ne pas réaliser les essais. La justification peut être la suivante :</p> <p>« not relevant because no constituent is suspected to be flammable. No structural alerts of flammable properties are taken into account”</p>	Coût du test

Une première approche, à partir de prix moyens pratiqués par les laboratoires, conduit à un coût de tests de 15000 €

En ce qui concerne la pression de vapeur, l'hydrosolubilité, le coefficient de partage octanol-eau, une approche constituant par constituant est nécessaire. Ces données peuvent être estimées à partir d'un QSAR. EPISUITE étant libre d'accès, le coût de ces études n'est pas estimé ici. Il existe toutefois des recommandations pour l'utilisation de QSAR et leur report dans le dossier d'enregistrement pour lesquelles il peut être nécessaire de solliciter un expert, dont le coût sera à évaluer ;

Ces données peuvent être également obtenues à partir de tests réalisés sur les constituants séparément. Ainsi, pour la concrète de sauge sclérée cela reviendrait à acheter des lettres d'accès ou réaliser des tests pour 8 constituants entraînant

un coût supplémentaire entre 47 000 € (pour les lettres d'accès) et 95 200 € (si tous les tests sont réalisés). Cette somme est beaucoup plus importante pour l'huile essentielle de lavandin compte-tenu du nombre de constituants même si certains peuvent faire l'objet d'un read-across comme les pinènes, les ocimènes, le trans et cis linalol oxyde, le nérol et le géraniol.

6.1.2 TOXICITÉ POUR LA SANTÉ HUMAINE

Tableau 6-2 : Présentant les données de toxicité exigées pour un dossier Annexe VII (≥ 1 tonne)

Test	Ligne directrice	Remarques	Nature du cout
8.1 Irritation cutanée	OCDE 431		Cout du test
	OCDE 439		
8.2 Irritation oculaire	OCDE 437		Cout du test
8.3 Sensibilisant LLNA	OCDE 429	(voir paragraphe sur la sensibilisation)	Cout du test
8.4 Génotoxicité (Ames)	EEC B13/14 OCDE 471		Cout du test
8.5 Toxicité orale aiguë	OCDE 420/423/425		Cout du test

Une première approche, à partir de prix moyens pratiqués par les laboratoires, conduit à un cout de tests de 15000 € pour la partie toxicité humaine du dossier.

Ce coût peut être plus important en cas de réponse positive à un test selon les logigrammes développés dans le paragraphe précédent. Le coût de la partie toxicologie serait plutôt de l'ordre de 20 à 30 000 €.

6.1.3 TOXICITÉ POUR L'ENVIRONNEMENT

Tableau 6-3 : Présentation des données d'écotoxicité exigées pour un dossier Annexe VII (≥ 1 tonne)

Test	Ligne directrice	Remarques	Nature du Coût
9.1.1 Court terme Daphnie	OCDE 202		Coût du test
9.1.2 Inhibition algue	OCDE 201		Coût du test
9.2 Biodégradabilité facile	OCDE 301B, D, F	(voir paragraphe sur la biodégradation)	–

Une première approche, à partir de prix moyens pratiqués par les laboratoires, conduit à un coût de tests de 15000 € pour la partie toxicité pour l'environnement du dossier.

L'étude de la biodégradabilité doit être abordée par une approche par constituants. Ces données peuvent être estimées par QSAR, recherche bibliographique et réalisation de test de biodégradabilité sur les constituants séparément. BIOWIN et la QSAR Toolbox de l'OCDE étant libre d'accès, le coût de ces études n'est pas estimé ici. Alternativement, ces données peuvent être obtenues à partir de tests réalisés sur les constituants séparément. Ainsi, pour la concrète de sauge sclérée cela reviendrait à acheter des lettres d'accès ou réaliser des tests pour 8 constituants connus entraînant un coût supplémentaire entre 24 000 € (pour les lettres d'accès) et 48 000 € (si tous les tests sont réalisés). Cette somme est beaucoup plus importante pour l'huile essentielle de lavandin compte-tenu du nombre de constituants même si certains peuvent faire l'objet d'un read-across comme les pinènes, les ocimènes, le trans et cis linalol oxyde, le nérol et le géranjol.

Les tests d'écotoxicité doivent faire l'objet d'un suivi analytique (suivi du profil général de l'UVCB ou de constituants utilisés comme traceur), qui peuvent nécessiter le développement d'une méthode d'analyse. Dans ce cas, le coût du volet environnement de l'annexe VII, s'approcherait plutôt de 30 000 €.

6.2 CONSTITUTION DE L'ANNEXE VIII

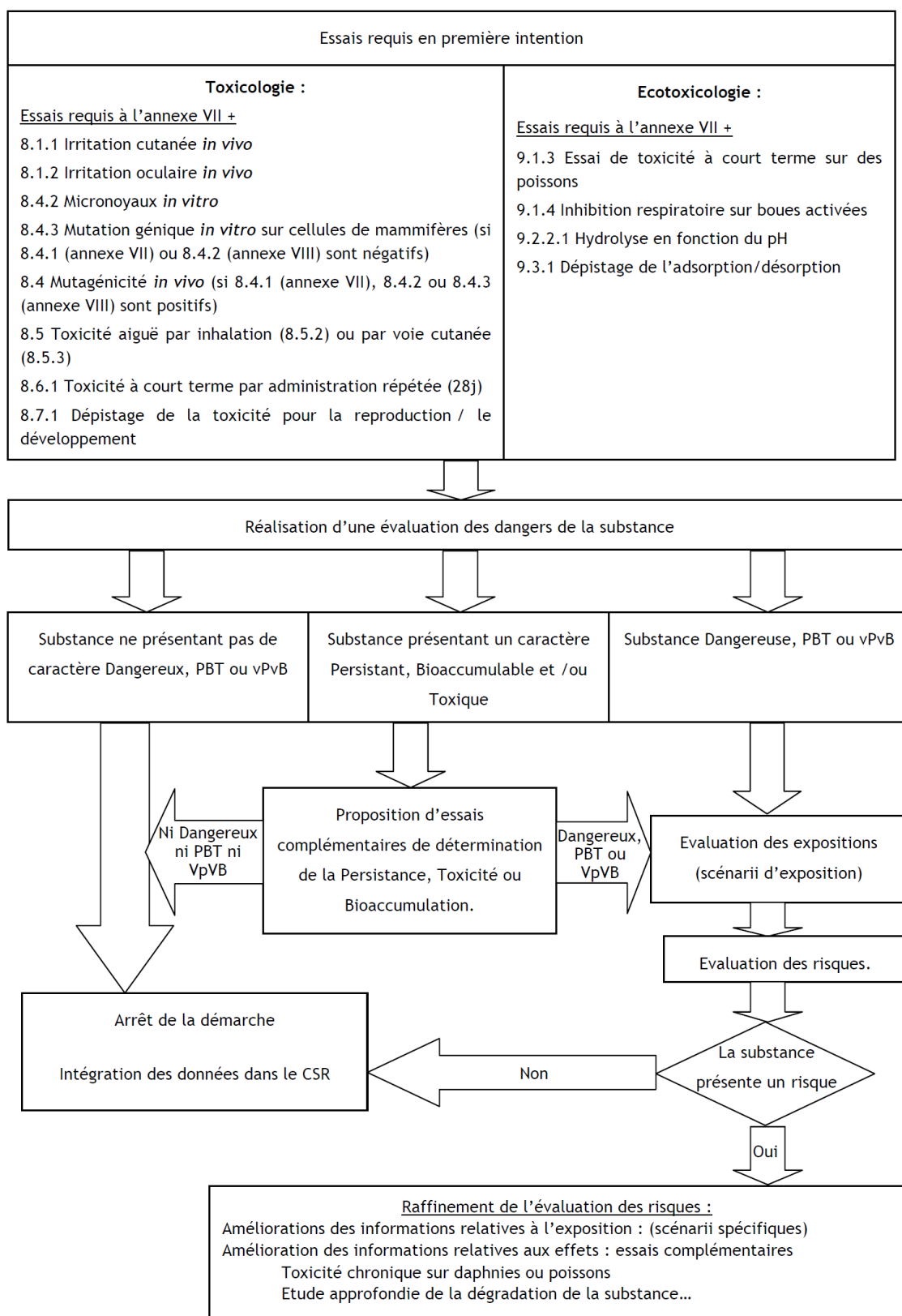


Figure 6-1 : Informations requises pour l'enregistrement d'une substance à l'annexe VIII du règlement REACH (production / importation entre 10 et 100T

6.2.1 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Pour les propriétés physicochimiques, aucune donnée supplémentaire n'est requise.

6.2.2 TOXICITÉ POUR LA SANTÉ HUMAINE

Tableau 6-4 : Présentation des données de toxicité exigées pour un dossier Annexe VIII (≥10 tonnes)

Test	Ligne directrice	Remarques	Nature des coûts
8.1 Irritation cutanée in vivo	EEC B4 OCDE 404		Cout du test
8.2 Irritation oculaire in vivo	EEC B5 OCDE 405		Cout du test
8.4.2 Cytogénicité cellule de mammifères in vitro (aberration chromosomique)	EEC B10 OCDE 473		Cout du test
8.4.3 Génotoxicité sur mammifère in vitro (Lymphome de souris/HPRT)	EEC B17 OCDE 476		Cout du test
8.4.4 Autre test de mutagénicité in vivo : test micronoyau	OCDE 474		Cout du test
8.5.1 Toxicité aiguë par inhalation	EEC B2 OCDE 403		Cout du test
8.5.2 Toxicité aiguë cutanée, test limite	EEC B3 OCDE 402	Compte-tenu de l'usage des substances les trois voies peuvent être obligatoires	Cout du test
8.6.1 Dose répétée 28 jours orale/cutanée	EEC B7 OCDE 407/410	Compte-tenu de l'usage des substances les trois voies peuvent être obligatoires	Cout du test
8.7.1.a Screening reproduction/Toxicité développement	OCDE 421		Cout du test

8.8.1 Toxicocinétique	OCDE 417	Sur la base de la bibliographie disponible	-
------------------------------	----------	--	---

Une première approche, à partir de prix moyens pratiqués par les laboratoires, conduit à un cout de tests de 200 000€ pour la partie toxicité pour l'environnement du dossier.

Ce montant ne tient pas compte des modulations qui peuvent être faites en fonction des résultats obtenus par les tests réalisés pour l'annexe VII.

Aucun test n'est requis pour la toxicocinétique puisque celle-ci doit être établie à partir des informations disponibles dans la littérature.

6.2.3 TOXICITÉ POUR L'ENVIRONNEMENT

Tableau 6-5 : Présentation des données d'écotoxicité exigées pour un dossier Annexe VIII (≥10 tonnes)

Test	Ligne directrice	Remarques	Nature des couts
9.1.3 Poisson court terme	OCDE 203		Cout du test
9.1.6.2 Embryon poisson court terme	OCDE 212	A considérer pour les usages cosmétiques	Cout du test
9.1.4 Inhibition de la respiration des boues activées	OCDE 209	Non requis si la substance est facilement biodégradable et par plus	Cout du test
9.2.2.1 Hydrolyse/Dégradation	EEC C7 OCDE 111	Approche constituant pertinentes	par plus Cout du test

Une première approche, à partir de prix moyens pratiqués par les laboratoires, conduit à un cout de tests de 23000 € au minimum pour la partie toxicité pour l'environnement du dossier, si on ne réalise pas le test sur embryon.

Pour les 10-100 T/an, si la substance est classée ou pour ses constituants remplissant les critères PBT/vPvB, une évaluation des risques est nécessaire. Dans ce cas, l'environnement agissant comme un filtre, la SNC en tant que telle n'existe plus et cette évaluation doit être réalisée de façon indépendante pour les constituants principaux (jusqu'à 10 % de composition) et les constituants

dangereux ou PBT/vPvB jusqu'à 0,1 %. Pour réaliser l'évaluation des risques des constituants, il est nécessaire de déterminer une PNEC_{eau} pour chacun d'entre eux, à partir des 3 tests écotoxicologiques requis en première approche (classiquement algues, daphnies et poisson) ainsi que des concentrations prédites dans l'environnement (PEC) calculées en première approche à partir des propriétés du constituant : la solubilité, le Kow, la pression de vapeur, l'hydrolyse, la biodégradabilité. Un ratio de risque peut alors être déterminé pour chacun des constituants et chacun des usages de la SNC. Cette évaluation peut être assez complexe et outre le coût lié à l'accès ou la réalisation des résultats de test d'écotoxicité, la détermination et le calcul des PEC peut entraîner un coût supplémentaire qui est difficilement chiffrable, mais pourrait atteindre 50 000 €.

6.2.4 CONCLUSION

Le dossier Annexe VII pourrait être chiffré autour des 70 000 € et une Annexe VIII est plus proche des 300 000 €. Il est cependant difficile de donner un chiffrage exact puisque la réalisation de certains essais est directement liée aux résultats de essais précédents, dans une approche graduée. Cependant, il est à noter qu'une approche « substance UVCB » est plus intéressante financièrement pour une Annexe VII quand le critère demandé peut être rempli par cette approche. Pour les SNC produites ou importées entre 10 et 100 Tonnes/an et pour lesquelles une évaluation des risques est nécessaire, une approche par constituant doit venir compléter l'approche substance pour la partie environnement. Il est alors nécessaire d'obtenir des données d'écotoxicologie sur les constituants intervenant dans la composition jusqu'à 10 % et ceux présentant un danger particulier (classification selon le CLP, substance PBT/vPvB) jusqu'à 0,1 % (m/m).

7. DISPONIBILITÉ DE L'INFORMATION DANS LES GUIDES TECHNIQUES

Le tableau présenté à la page suivante regroupe, pour chaque point identifié comme pouvant poser problème, les paragraphes principaux des guides et autres documents de référence apportant un éclairage technique utile dans le cas d'une substance complexe d'origine naturelle.

A noter que les guides développés dans le cadre de REACH sont pour la plupart applicables aux biocides et peuvent également être utiles pour les produits phytopharmaceutiques.

Tableau 7-1 : Information disponible dans les guides techniques (d'après INERIS, 2010)

Thématiques	Types de problème	Documents déjà disponibles : Points importants et descriptions
Identification des substances		
<p>Caractérisation des substances</p> <p>(Analytique, composition, impuretés, additifs, métabolites)</p>	<p>Problème de référentiel des substances naturelles (des numéros (EINECS/CAS multiples sont assignés, ou à l'inverse des substances regroupées sous un même numéro)</p> <p>Problème de choix technique pour identifier les substances soit comme multi-constituant soit comme UVCB (Différents éléments réglementaires et descripteurs combinables, infos sur les constituants)</p> <p>Problème de définition des limites techniques appropriées pour mieux caractériser les UVCB et identifier deux substances différentes, y compris avec les éléments techniques issus de l'industrie (tolérances des normes pour les variations de compositions des substances entre deux origines)</p>	<p>Documents dédiés à REACH :</p> <p>Guide sur l'identification et la désignation des substances dans le cadres de REACH et du CLP (dernière mise à jour : mars 2012) [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tableaux 4.1 et 4.2 (UVCB) : repertorient les principaux identifiants applicables pour plusieurs exemples. • § 4.2 et 4.3 (UVCB) : Eléments d'identification et de désignation des substances • § 5 : principes permettant de définir le caractère identique des substances <p>Guide pour l'annexe V : Exemptions de l'obligation d'enregistrement [internet]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exemption éventuelle d'enregistrement ? Note de l'entrée 9 qui ne couvre pas les huiles essentielles définies comme des liquides hydrophobes de composition complexe, dérivés de plantes, contenant des composés organiques volatiles, tels que des alcools, des aldéhydes, des cétones, des phénols, des esters, des éthers et des terpènes, en proportions variables <p>Documents dédiés aux phytosanitaires [internet] :</p> <p>Guide sur équivalence des produits (dernière version : juin 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • annexes 1-5 : schéma décisionnel, aide-mémoire des sources d'information pour les impuretés, impuretés avec profil toxicologique connu, éléments amenant un besoin supplémentaire d'information, élément de décision pour considérer une concentration maximale acceptable d'une impureté <p>Documents dédiés aux biocides [internet] :</p> <p>Addendum sur les huiles végétales/animales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Substance UVCB est regardée comme une seule substance active • Pureté de l'UVCB fixée à 100 % • Composition type représentative doit être testée <p>Documents autres :</p> <p>Manuel de décisions (dernière mise à jour : décembre 2011) [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2.6.2 : Produits d'origine naturelle, leurs extraits et les huiles essentielles <p>Spécifications industrie :</p> <p>Normes ISO, AFNOR, etc. :</p> <p>Détail des méthodes d'analyses, des compositions, des taux de variations acceptables, des concentrations limites en substances classées</p>

Thématiques	Types de problème	Documents déjà disponibles : Points importants et descriptions
Propriétés intrinsèques des substances		
<p>Bioaccumulation/ Bioconcentration (dont Coefficient de partage n-octanol/eau)</p> <p>Dégradation (abiotique, biotique, phototransformation)</p> <p>Hydrosolubilité</p> <p>Ecotoxicité aquatique (court-/long-terme)</p> <p>Effets sur la faune/flore si risque d'exposition (eaux douce/marine, milieu terrestre, sur les vertébrés, sur les butineuses)</p> <p>Conditions d'exemption (« waiving », risque faible)</p>	<p>Problèmes d'identification des données essentielles pour les dossiers, de justification des limites techniques pour du « waiving » malgré des incertitudes importantes (données par constituants, indicateurs « d'alerte » suffisants, etc.)</p> <p>Problème d'adaptation et de représentativité des tests</p> <p>Problème de choix entre l'approche expert constituant par constituant plutôt que par des tests sur la substance complexe en tant que telle (avantages/inconvénients selon la stratégie, les coûts)</p>	<p>Documents dédiés à REACH :</p> <p>Guide sur le rapport de la sécurité chimique [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • R5 (maj 12/12): adaptation des infos requises • R6.2 : principes de catégorisation des substances, dont R6.2.5 pour les concepts spécifiques aux UVCB et multiconstituants • R7 Stratégies intégrées de tests (ITS) pour : la solubilité (R7.1.7.5) ; le Kow (R7.1.8.5) ; le Koc (R7.1.15.5) ; la dégradation (R7.9.6) ; la toxicité aquatique (R7.8.5), les sédiments (R7.8.12) ; la toxicité terrestre (R7.11.6) • R7.13 : spécificités pour certaines substances dont pétroles et métaux • R11 : évaluation PBT/vPvB des substances avec un exemple d'évaluation d'une UVCB (pétrole) <p>Cas d'études pour les catégories de substances [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exemple détaillé d'approche pour des substances de la fragrance (dont citronnelle) <p>Règlement (CE) n°440/2008 [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tests applicables pour la classification des substances <p>Documents dédiés aux phytosanitaires :</p> <p>Guide sur les informations requises pour les substances à faible risque [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Approches et informations requises par niveaux (« tiers ») pour ces substances (dont certains extraits de plantes) <p>Documents dédiés aux biocides :</p> <p>Note sur le type de produit TP19 (répulsifs) [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dérogation valable pour les phéromones (voir guide OCDE) n'est pas applicable aux autres répulsifs avec mode d'action différent <p>Addendum sur les huiles végétales/animales [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Composition type représentative doit être testée • Méthodes alternatives s'appliquent si justifié • Approche par constituants possible si justifié <p>Documents autres :</p> <p>Guide OCDE pour les catégories de substances [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • chapitre 3 : comment combler les manques d'information. • chapitre 6.5 : les cas d'UVCB et SNC au point 5 <p>Guide OCDE sur les « semiochemicals » [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • notamment appendice I : guide sur les info. requises pour les semiochemicals • justification sur les dérogations applicables aux phéromones <p>Guide OCDE sur les substances difficiles à tester [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • tables 1-3, chapitre 1 : éléments importants à prendre en compte pour les substances difficiles à tester • 3.11 : détails des éléments techniques pour les cas d'UVCB <p>Rapport ECETOC sur la toxicité aquatique des mélanges</p>

Thématiques	Types de problème	Documents déjà disponibles : Points importants et descriptions
		<p>(2011) [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • revue sur les méthodes et toxicités des mélanges • L'additivité semble le cas général <p>Spécifications industrie :</p> <p>Code of Practice ECHA [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Détail des ingrédients, leurs constituants et les classifications
<p>Classification et étiquetage</p>	<p>Problème de classification appropriée sur la base des données sur les constituants malgré des lacunes d'information (substances UVCB d'origine naturelle mal caractérisées)</p> <p>Problème de choix entre l'approche expert constituant par constituant plutôt que par des tests sur la substance complexe en tant que telle (avantages/inconvénients selon la stratégie, les coûts)</p> <p>Problème de pertinence et de méthode pour estimer une toxicité à long terme pour les substances complexes (notamment les UVCB naturelles)</p>	<p><i>Documents précédents avec les principes déjà identifiés, et :</i></p> <p>Documents guides CLP :</p> <p>RIP 3.6 (version finale pour 2009) [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Précisions dans les cas de « end-points » difficiles à mesurer • Précision sur l'adaptation des critères de biodégradabilité des substances complexes • Point spécifique sur les UVCB <p>Documents autres :</p> <p>GHS des Nations-Unies [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Précision sur l'adaptation des critères de biodégradabilité des substances complexes • Travaux en cours sur l'évaluation des dangers des mélanges tels que des UVCB • Exemple détaillé sur les substances issues du pétrole
Évaluation des risques		
<p>Devenir dans l'environnement (émission, exposition)</p> <p>Conditions d'exemption (« waiving », risque faible)</p>	<p>Problème de pertinence et de méthode pour estimer le risque (autre que local) pour les substances complexes (notamment, vis-à-vis de la « contamination » anthropique et le bruit de fond des UVCB naturelles)</p> <p>Problème du choix des indicateurs à regarder pour le devenir dans l'environnement d'un mélange, surtout si le comportement chimique des constituants est hétérogène.</p> <p>Problème de limites d'applicabilité du principe de « waiving avec la définition de substance à faible risque :</p> <p>soit fixée a priori malgré le manque de données fiables, soit fixée malgré une efficacité avérée (Biocide, PPP)</p>	<p><i>Documents précédents avec les principes déjà identifiés et ceux plus généraux liés à l'évaluation des risques et :</i></p> <p>Documents dédiés aux biocides :</p> <p>Technical Guidance Document [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Partie II, annexe IX : principes d'évaluation des risques de mélanges de substances par l'exemple des substances issues du pétrole <p>Documents autres :</p> <p>Rapport de l'IGHRC sur l'évaluation des risques des mélanges [internet] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revue sur méthodes toxicités/risques des mélanges • Illustration de différentes méthodes permettant d'estimer les risques des mélanges par l'intégration des risques associés à chacun des constituants <p>AFSSAPS (saisine) Recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques (2010)</p>

8. CONCLUSION

Les principaux points à clarifier au niveau réglementaire afin de réaliser une évaluation et un enregistrement recevable dans le cadre de REACH pour une SNC sont :

1. Des règles plus précises concernant la détermination de l'équivalence entre deux UVCB (genre/espèce, process, danger/classification)
2. La détermination d'une substance de référence ce qui revient à poser la question du choix de l'échantillon à tester

En ce qui concerne la méthode d'évaluation d'une SNC, deux stratégies peuvent être envisagées : une évaluation selon l'approche « substance » ou selon l'approche « constituant ». L'approche substance a pour avantage la prise en compte des effets de l'ensemble des constituants du mélange sans que ceux-ci ne soient totalement identifiés. Elle a comme inconvénient que certaines données requises n'ont aucune signification pour une UVCB telle que la solubilité, le Kow, la bioaccumulation...qui sont des paramètres intrinsèque propre à chacun des constituants. Les autres données peuvent être obtenues en testant la substance directement.

L'approche par constituant nécessite une caractérisation importante de la substance et l'intégration des effets de chaque constituant n'est pas forcément égale à l'effet du mélange en tant que tel. Elle peut donc s'avérer insuffisante pour une caractérisation des dangers et coûteuse si le mélange est constitué d'un grand nombre de constituants comme pour les SNC. L'approche par constituant et la caractérisation de ceux-ci permet l'utilisation de méthodes alternatives comme l'approche QSAR, par congénère ou catégorie et donc les read-across entre constituants proche.

L'approche substance est à favoriser en dehors des points problématiques précédemment cités pour les propriétés physico-chimiques et les dangers pour la santé humaine.

Les paramètres comme la solubilité et ceux concernant le devenir dans l'environnement doivent être abordés pour chaque constituant préoccupant considéré séparément.

Cependant le point le plus problématique se situe sur les substances fabriquées à plus de 10 T/an et dont la composition est très peu définie. En effet pour ces substances une évaluation de l'exposition peut être nécessaire pour l'environnement et dans ce cas, les constituants doivent être considérés, l'environnement agissant comme un filtre, l'UVCB en tant que telle n'existe plus. Il peut alors être envisagé de considérer la PEC du constituants connus le plus soluble et la comparer à la PNEC de la substance. Cette approche peut être relativement conservatrice et peut être affinée en seconde approche (Figure 8-1).

Les perspectives seraient de tenter d'apporter des informations concernant la variabilité d'une HE comme le lavandin grosso et de son impact sur le danger pour l'environnement qu'elle représente. Ceci entrainerait de réaliser des tests d'écotoxicité sur différentes compositions d'huile essentielle de lavandin grosso.

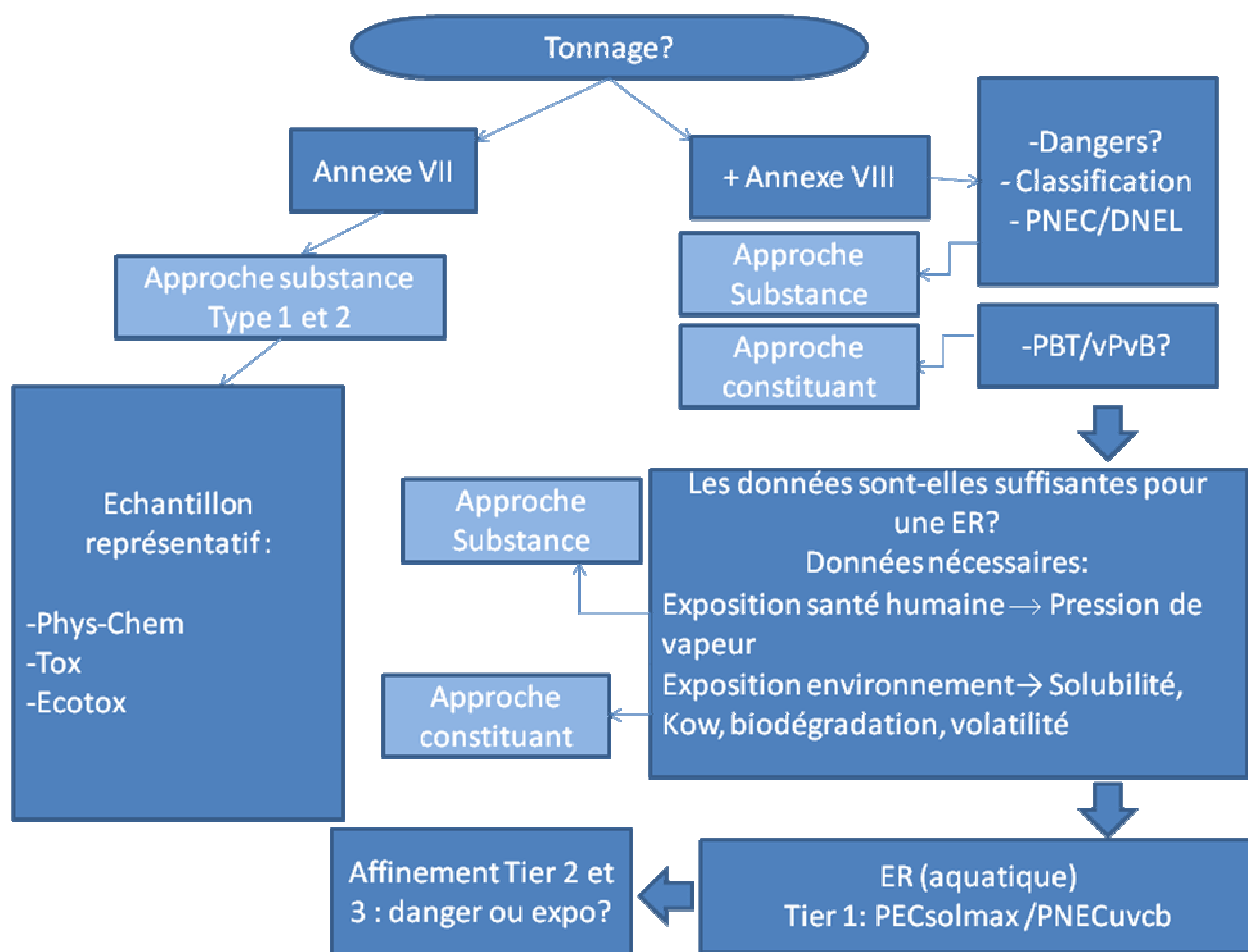


Figure 8-1 : Méthodologie et stratégie d'évaluation d'une SNC (PECsolmax : PEC du constituant présentant la plus grande solubilité, PNECuvcb : PNEC déterminée sur les données de danger de la substance complexe)

9. ANNEXE

9.1 LISTE DES DONNÉES REQUISES DANS LE DOSSIER TECHNIQUE (ANNEXE VI DU RÈGLEMENT REACH)

9.1.1 INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE DÉCLARANT

9.1.1.1 DÉCLARANT

- Nom, adresse, numéro de téléphone, numéro de télécopieur et adresse électronique
- Personne à contacter
- Situation géographique du ou des sites où ont lieu la production et l'utilisation propre du déclarant, selon le cas

9.1.1.2 SOUMISSION CONJOINTE DE DONNÉES

Les articles 11 ou 19 prévoient que certains éléments de l'enregistrement peuvent être soumis par un déclarant principal pour le compte d'autres déclarants.

Dans ce cas, le déclarant principal désigne les autres déclarants en précisant :

- leurs nom, adresse, numéro de téléphone, numéro de télécopieur et adresse électronique,
- les éléments de l'enregistrement qui concernent d'autres déclarants.
- Indication du ou des numéros donnés aux annexes VII à X, selon le cas.

Les autres déclarants désignent le déclarant principal qui présente l'enregistrement pour leur compte, en précisant :

- ses nom, adresse, numéro de téléphone, numéro de télécopieur et adresse électronique,
- les éléments de l'enregistrement qui sont présentés par le déclarant principal.

Indication du ou des numéros donnés à la présente annexe ou aux annexes VII à X, selon le cas.

9.1.1.3 REPRÉSENTANT TIERS DÉSIGNÉ EN VERTU DE L'ARTICLE 4

- Nom, adresse, numéro de téléphone, numéro de télécopieur et adresse électronique
- Personne à contacter

9.1.2 IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Pour chaque substance, les informations données dans cette section doivent être suffisantes pour en permettre l'identification. S'il n'est pas techniquement possible ou s'il ne semble pas nécessaire, du point de vue scientifique, de fournir des informations sur l'un ou plusieurs des points énumérés ci-après, il y a lieu d'en indiquer clairement les raisons.

9.1.2.1 NOM OU AUTRE IDENTIFICATEUR DE CHAQUE SUBSTANCE

- Nom(s) dans la nomenclature IUPAC ou autres noms chimiques internationaux
- Autres noms (nom usuel, marque commerciale, abréviation)
- Numéro EINECS ou ELINCS (s'il est disponible et pertinent)
- Nom CAS et numéro CAS (s'ils sont disponibles)
- Autre code d'identité (s'il est disponible)

9.1.2.2 INFORMATIONS RELATIVES À LA FORMULE MOLÉCULAIRE ET STRUCTURELLE DE CHAQUE SUBSTANCE

- Formule moléculaire et structurelle (y compris la notation Smiles, si elle est disponible)
- Informations sur l'activité optique et ratio habituel des (stéréo-)isomères (si elles sont disponibles et pertinentes)
- Poids moléculaire ou intervalle de poids moléculaire

9.1.2.3 COMPOSITION DE CHAQUE SUBSTANCE

- Pureté en pourcentage (%)
- Nature des impuretés, y compris les isomères et les sous-produits
- Pourcentage des principales impuretés (significatives)
- Nature et ordre de grandeur (... ppm, ...%) des additifs éventuels (agents stabilisateurs ou inhibiteurs, par exemple)
- Données spectrales (ultraviolet, infrarouge, résonance magnétique nucléaire ou spectre de masse)
- Chromatographie liquide à haute pression, chromatographie en phase gazeuse
- Description des méthodes d'analyse ou références bibliographiques appropriées permettant d'identifier la substance et, le cas échéant, les impuretés et les additifs. Ces informations doivent être suffisantes pour que les méthodes puissent être reproduites.

9.1.3 INFORMATIONS SUR LA FABRICATION ET L'UTILISATION OU LES UTILISATIONS DE LA OU DES SUBSTANCE(S)

- Fabrication totale, quantités entrant dans la production d'un article soumis à enregistrement, et/ou importation totale, en tonnes par déclarant et par an :

Au cours de l'année civile de l'enregistrement (quantité estimée)

- Dans le cas d'un fabricant ou d'un producteur d'articles: description succincte des procédés technologiques auxquels fait appel la fabrication ou la production d'articles. Il n'est pas nécessaire de donner une description précise des procédés, et notamment de ceux qui sont de nature commercialement sensible.
- Indication de la quantité utilisée pour ses utilisations propres
- Forme (substance, préparation ou article) et/ou état physique dans lesquels la substance est fournie aux utilisateurs en aval. Concentration ou intervalle de concentration de la substance contenue dans des préparations fournies aux utilisateurs en aval et quantités de la substance contenues dans des articles fournis aux utilisateurs en aval.
- Description générale succincte de la ou des utilisations identifiées
- Informations sur les quantités de déchets et la composition des déchets résultant de la fabrication de la substance, de l'utilisation dans des articles et des utilisations identifiées
- Utilisations déconseillées

Le cas échéant, indication des utilisations que le déclarant déconseille, et raisons (c'est-à-dire: recommandations non obligatoires du fournisseur). Cette liste ne doit pas nécessairement être exhaustive.

9.1.4 CLASSIFICATION ET ÉTIQUETAGE

La classification, l'étiquette du danger de la ou des substances et les éventuelles limites de concentration spécifiques, résultant de l'application du CLP;

9.1.5 CONSEILS D'UTILISATION SÉCURISÉE

Ces informations doivent être cohérentes avec celles figurant sur la fiche de données de sécurité, dans les cas où cette fiche est requise conformément à l'article 31.

- Premiers secours
- Mesures de lutte contre l'incendie
- Mesures à prendre en cas de rejet accidentel
- Manipulation et stockage

- Informations relatives au transport
- Contrôle de l'exposition/protection personnelle
- Stabilité et réactivité
- Considérations relatives à l'élimination

9.1.6 INFORMATIONS SUR L'EXPOSITION POUR LES SUBSTANCES ENREGISTRÉES EN QUANTITÉS COMPRIS ENTRE 1 ET 10 TONNES PAR AN PAR FABRICANT OU IMPORTATEUR

9.1.6.1 PRINCIPALE CATÉGORIE D'USAGE:

- a) utilisation industrielle et/ou
- b) utilisation professionnelle et/ou
- c) utilisation par les consommateurs

9.1.6.2 SPÉCIFICATIONS POUR L'UTILISATION INDUSTRIELLE ET PROFESSIONNELLE :

- a) utilisation dans un système fermé et/ou
- b) utilisation découlant de l'inclusion dans ou sur une matrice et/ou
- c) utilisation non dispersive et/ou
- d) utilisation dispersive

9.1.6.3 VOIE(S) IMPORTANTE(S) D'EXPOSITION:

- Exposition humaine:
 - a) orale et/ou
 - b) cutanée et/ou
 - c) par inhalation
- Exposition environnementale:
 - a) eau et/ou
 - b) air et/ou
 - c) déchets solides et/ou
 - d) sol
- Régime d'exposition:
 - a) accidentel/peu fréquent et/ou
 - b) occasionnel et/ou
 - c) continu/fréquent

10. RÉFÉRENCES

- AFNOR (2006) « Lignes directrices pour essais d'inhibition de la croissance algale avec des matières peu solubles, des composés volatils, des métaux et des eaux résiduaires » NF ISO 14442 16 pages.
- ECHA (2008a). "Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.11: PBT assessment." R 11: 99.
- ECHA (2008b). Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals. European Chemicals Agency. May 2008.
- ECHA (2012a). "Guide pour l'identification et la désignation des substances dans le cadre de REACH et CLP." 118.
- ECHA (2012b). "Guidance on the application of the CLP criteria." 539.
- INERIS (2010) Clarifications techniques relatives aux substances d'origine naturelle dans le cadre du règlement (CE) n°1907/2006 « REACH » et des directives 98/8/CE « biocides », 91/414/CEE « produits phytopharmaceutiques », Rapport d'étude DRC-10-103270-03939A, 29 pages
- OCDE (1992a). "Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n°301 : Biodégradabilité facile." 63.
- OCDE (1992b). "Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques Essai n°302 A: Biodégradabilité dite intrinsèque: Méthode SCAS modifiée." 8.
- OCDE (1992c). "Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques Essai n°302 B: Biodégradabilité dite intrinsèque: Essai Zahn-Wellens/EMPA." 9.
- OCDE (2000). "Guidance document on aquatic toxicity testing of difficult substances and mixtures" OECD series on testing assessment, N°23, 53 pages.
- OCDE (2009). "Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques Essai n°302 C: Biodégradabilité dite intrinsèque: MITI modifié (II)." 9.
- PAVAN M. and WORTH A.P. (2006). "Review of QSAR Models for ready biodegradation." European commission, Directorate General, Joint Research Centre: 1-79.

Liste des documents techniques en ligne

- DG-ENV : <http://ec.europa.eu/environment/biocides/>

Documents et guides techniques de la commission européenne pour les produits biocides

- DG-SANCO :

http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/index_en.htm

Documents et guides techniques de la commission européenne pour les produits phytosanitaires

- ECHA : http://echa.europa.eu/guidance_en.htm

Documents et guides techniques de référence pour REACH et CLP

- OCDE :
http://www.oecd.org/topic/0,3373,en_2649_34365_1_1_1_1_37465,00.html

Documents, guides techniques, et lignes directrices sur l'évaluation des dangers et des risques des produits chimiques. Certains documents sont spécifiques à l'évaluation des pesticides.