

Guide pratique:

Comment utiliser les alternatives aux essais
sur les animaux
pour remplir vos obligations d'information
dans le cadre de l'enregistrement au titre
de REACH

Version 2.0 – Juillet 2016

ABC

Version	Modifications
Version 1.0	Premières versions des guides pratiques 1, 2, 4, 5, 6 et 10
Version 2.0	<p>Compilation des guides pratiques (GP) précédents, qui couvrent les différents domaines. La mise à jour comprend les éléments suivants:</p> <p>Chapitre 2: (GP10) Comment éviter les essais inutiles sur les animaux</p> <p>Chapitre 3.3: (GP4) Comment déclarer une dispense de données</p> <p>Chapitres 3.1 et 4.1 (GP2) Comment déclarer les éléments de preuve</p> <p>Chapitre 4.2: Mise à jour distincte du GP5: Comment déclarer les RQSA, sous l'intitulé «Comment utiliser et déclarer les R(Q)SA»</p> <p>Chapitre 4.3: (GP1) Comment déclarer les données <i>in vitro</i></p> <p>Chapitre 4.4: (GP6) Comment déclarer les références croisées et les catégories</p>

Guide pratique: Comment utiliser les alternatives aux essais sur les animaux pour remplir vos obligations en matière d'information dans le cadre de l'enregistrement au titre de REACH

Référence: ECHA-16-B-25-FR
Numéro de catalogue: ED-AE-16-114-FR-N
ISBN: 978-92-9495-190-8
ISSN: 1831-6735
DOI: 10.2823/311058
Date de publ.: 19 juillet 2016
Langue: FR

© Agence européenne des produits chimiques, 2016

Page de couverture © Agence européenne des produits chimiques

Reproduction autorisée moyennant mention complète de la source sous la forme:

«Source: Agence européenne des produits chimiques, <http://echa.europa.eu/>», et notification écrite à l'unité «Communication» de l'ECHA (publications@echa.europa.eu).

Si vous avez des questions ou des commentaires concernant ce document, veuillez les envoyer (en mentionnant la référence et la date de publication) à l'aide du formulaire de demande d'informations. Ce formulaire est disponible sur la page «Contact» du site web de l'ECHA à l'adresse suivante:

<http://echa.europa.eu/fr/contact>

Clause de non-responsabilité: Ceci est une traduction de travail d'un document initialement publié en langue anglaise. La version originale de ce document est disponible sur le site web de l'ECHA.

Agence européenne des produits chimiques

Adresse postale: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlande

Adresse d'accueil: Annankatu 18, Helsinki, Finlande

Table des matières

1. INTRODUCTION	4
1.1 À qui s'adresse ce guide?.....	4
1.2 Notions fondamentales.....	4
2. VOS OBLIGATIONS GENERALES	6
3. REMPLIR VOS OBLIGATIONS EN MATIERE D'INFORMATION EN QUATRE ETAPES.	8
3.1 Utiliser les informations existantes.....	10
3.2 Échange des données.....	16
3.3 Dispense de données	17
3.4 Produire de nouvelles données et soumettre des propositions d'essai	22
4. ALTERNATIVES AUX ESSAIS SUR LES ANIMAUX	23
4.1 Éléments de preuve	23
4.2 R(O)SA	29
4.3 Méthodes in vitro.....	32
4.4 Références croisées et catégories	39

Liste des figures

Figure 1: Relation entre les exigences en matière d'informations standard et les alternatives possibles aux essais (sur les animaux)	5
Figure 2: Aperçu du processus itératif visant à recueillir des informations afin d'éviter les essais inutiles sur les animaux	9
Figure 3: Schéma de décision pour la dispense/l'adaptation d'une exigence standard en matière d'information	18
Figure 4: Schéma d'identification d'un résultat de R(O)SA adéquat	29

1. Introduction

Le règlement REACH¹ exige que les nouvelles informations sur les propriétés dangereuses soient produites en évitant, si possible, les essais inutiles sur les animaux.

L'objectif de ce guide pratique est de vous informer sur l'obligation d'éviter les essais inutiles sur les animaux vertébrés, tout en veillant à ce que vous disposiez de suffisamment d'informations sur les propriétés de vos substances aux fins de la classification et de l'évaluation des risques. Pour ce faire, il vous présente les opportunités de plus en plus nombreuses d'utilisation de méthodes alternatives aux essais sur les animaux et explique comment les déclarer de manière adéquate.

Ce guide pratique fournit également des recommandations fondées sur l'expérience acquise par l'ECHA jusqu'à présent au niveau des processus d'enregistrement et d'évaluation des dossiers. Veuillez noter que les informations fournies dans ce guide ne décrivent pas les exigences à respecter pour satisfaire au contrôle du caractère complet de votre enregistrement. Celles-ci sont décrites dans l'annexe 2 du [manuel «How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Comment préparer un dossier d'enregistrement et un dossier RDAPP).

Il peut également être utile de consulter le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique](#) (notamment les chapitres R2, R3, R4, R5, R6 et R7). Ces documents d'orientation plus détaillés fournissent des exemples et des explications des concepts introduits dans le présent document.

Enfin, l'ECHA fournit également des informations dans son [Guide pratique à l'intention des dirigeants de PME et des coordinateurs REACH](#) (chapitre 2.2).

1.1 À qui s'adresse ce guide?

Ce guide est destiné en particulier aux fabricants et aux importateurs de substances (et à leurs représentants exclusifs) et devrait être particulièrement utile aux petites et moyennes entreprises ([PME](#)) ayant des responsabilités au titre du règlement REACH ou CLP.

Il peut également s'avérer utile aux organismes de recherche sous contrat et aux consultants offrant leurs services aux déclarants. Il peut vous aider à prendre des décisions concernant vos enregistrements et à évaluer les conseils qui peuvent vous être prodigués par des tiers. En outre, ce document peut aussi servir aux entreprises situées en dehors de l'Union européenne (UE) et exportant des substances chimiques dans l'UE.

1.2 Notions fondamentales

Le présent guide pratique peut être résumé en quelques messages clés:

1. Suivre les «quatre étapes» pour répondre aux exigences d'information:
 - (i) collecter et partager les informations existantes;
 - (ii) évaluer vos besoins en matière d'information;
 - (iii) identifier les lacunes dans les informations; et
 - (iv) produire de nouvelles données ou proposer une stratégie d'analyse.
2. Partager les données avec d'autres déclarants (potentiels) (dans les FEIS pour les substances bénéficiant d'un régime transitoire) ou les déclarants antérieurs. Demander

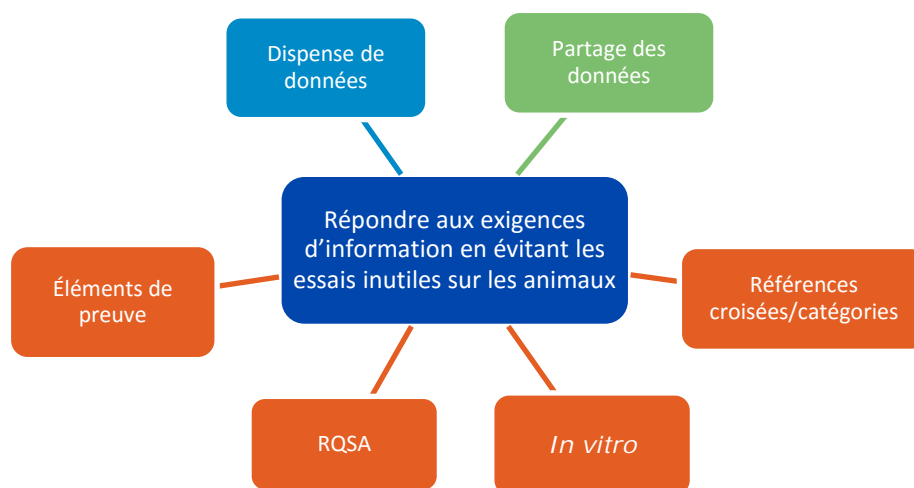
¹ Règlement (CE) n° 1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).

aux déclarants antérieurs les informations existantes impliquant des essais sur des animaux vertébrés.

3. Dans certains cas, vous pouvez faire valoir une dispense de données si celle-ci est justifiée conformément aux exigences du règlement REACH (annexes VII-X, deuxième colonne et/ou annexe XI).
4. Si de nouvelles données doivent être produites, les essais sur les animaux ne peuvent être utilisés qu'en dernier recours. Dans certains cas, il est nécessaire que les essais sur les animaux soient approuvés au préalable par l'ECHA. Puisque vous êtes obligé d'envisager des méthodes alternatives, vous devez conserver une trace des considérations à l'appui de votre conclusion quant à la nécessité de produire des informations à l'aide d'essais sur des animaux vertébrés. Il peut vous être demandé de présenter votre examen des méthodes alternatives.
5. Des méthodes alternatives peuvent être utilisées au lieu d'essais directs pour tirer des conclusions aux fins de plusieurs exigences d'information. Les méthodes alternatives présentées dans REACH sont les suivantes: l'approche des éléments de preuve, les méthodes *in vitro*, les modèles de la relation quantitative structure-activité (RQSA) et les références croisées/catégories. Toutefois, les exigences juridiques varient en fonction des effets spécifiques. Le niveau d'information doit être équivalent à celui atteint avec des essais standard.
6. Démontrer que les conditions préalables formelles pour l'utilisation de données alternatives sont remplies, notamment qu'elles ont été obtenues grâce à des méthodes validées et que les résultats sont appropriés pour la classification, l'étiquetage et/ou l'évaluation des risques.
7. Les dossiers doivent être de bonne qualité. Veuillez noter que si l'ECHA identifie des données inappropriées, vous pouvez être tenu de soumettre les informations manquantes à un stade ultérieur.

Des informations plus détaillées sur les stratégies d'analyses intégrées aux fins du respect des exigences d'information sont disponibles (voir le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.7a: Informations spécifiques aux effets](#)).

Figure 1: Relation entre les exigences en matière d'informations standard et les alternatives possibles aux essais (sur les animaux)



2. Vos obligations générales

Évaluer les dangers et les risques de vos substances: l'objectif général du règlement REACH et du règlement CLP² est de garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement

À cette fin, il est nécessaire de disposer d'informations adéquates sur les propriétés des substances chimiques afin de décider de leur classification, de leur étiquetage et de l'évaluation des risques. REACH vous oblige donc à enregistrer vos substances et à respecter les exigences d'information visées aux articles 10 et 12 ainsi qu'aux annexes VI à XI du règlement.

Le règlement CLP ne requiert pas la réalisation de nouvelles études³. Vous devez plutôt obtenir et évaluer toutes les informations pertinentes disponibles pour classer vos substances et mélanges. Dans la pratique, cela signifie que de nombreuses substances peuvent être classifiées sur la base des données obtenues lors de la préparation de l'enregistrement au titre de REACH.

Partager les résultats des essais sur des animaux vertébrés: afin d'éviter les essais inutiles sur les animaux, REACH impose principalement aux déclarants de partager les résultats des essais réalisés sur des animaux vertébrés avec leurs co-déclarants souhaitant enregistrer la même substance et de créer une soumission conjointe.

REACH impose aux déclarants de recueillir et de partager les informations existantes, d'examiner les besoins en informations, de repérer les lacunes dans les informations et, seulement alors, de produire de nouvelles données ou de proposer une stratégie d'essai, si nécessaire.

En fonction de la substance et de l'effet, il peut être conclu que les informations existantes au sujet des dangers pour la santé humaine et l'environnement sont inadéquates et que de nouvelles informations doivent être produites.

Des informations sur les propriétés des substances peuvent être produites par d'autres moyens que des essais, pour autant que les conditions énoncées dans REACH soient respectées. Toutefois, dans de nombreux cas, les lacunes dans les informations ne peuvent être comblées que par l'intermédiaire de nouveaux essais.

N'utiliser les essais sur les animaux vertébrés qu'en dernière extrémité: REACH prévoit expressément que les informations doivent être produites autant que possible par d'autres moyens que des essais sur des animaux vertébrés. En d'autres termes, les essais sur les animaux ne sont autorisés qu'en dernière extrémité, si toutes les autres sources de données ont été épuisées.

Des méthodes d'essai alternatives telles que les essais *in vitro* sont continuellement développées et les exigences en matière d'informations standard du règlement REACH adaptées en conséquence. Toutefois, un grand nombre des exigences d'information, en particulier pour les substances chimiques enregistrées avec un tonnage élevé, font appel à des méthodes d'essai standard qui utilisent les animaux vertébrés en tant que modèle pour prévoir les effets des substances chimiques sur les hommes et l'environnement. Il existe cependant d'autres moyens d'évaluer les propriétés d'une substance, même pour ces effets, comme les références croisées et le regroupement.

² Règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

³ Sauf pour les propriétés physicochimiques, qui ne relèvent pas du champ d'application du présent document.

Lorsqu'un nouvel essai sur des animaux s'avère nécessaire, la législation impose l'utilisation d'approches scientifiquement saines de la mise en œuvre des 3R (remplacement, réduction et raffinement de l'utilisation d'animaux).

Il convient de mener les essais les moins lourds, qui utilisent le moins d'animaux et engendrent le moins de douleur, de souffrance, d'angoisse ou de dommages durables pour ceux-ci. Les essais doivent être effectués conformément aux dispositions de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifique et à l'aide des méthodes reconnues visées dans le règlement sur les méthodes d'essai [règlement (CE) n° 440/2008].

Veillez noter que pour l'ensemble des études requises pour répondre aux exigences fixées à l'annexe IX ou à l'annexe X de REACH ou pour certaines études faisant suite aux exigences de l'annexe VIII, vous devez soumettre des propositions d'essai et obtenir l'approbation de l'ECHA avant de pouvoir réaliser l'essai.

Conformément aux processus d'évaluation REACH, l'ECHA examine toute proposition d'essai et peut sélectionner votre dossier pour vérifier sa conformité. Si l'ECHA émet des doutes soulève des préoccupations quant à l'utilisation des méthodes alternatives disponibles lors de l'examen de votre dossier, l'Agence peut vous demander des explications. En l'absence d'une réponse de votre part, l'ECHA peut informer les autorités de l'État membre de cet éventuel non-respect de la législation. Veillez donc à documenter vos justifications quant à la nécessité de mener de nouveaux essais sur des animaux.

Enfin, vous êtes tenu de mettre votre dossier à jour sans délai en y intégrant les nouvelles informations et études disponibles.

3. Remplir vos obligations en matière d'information en quatre étapes

En tant que déclarant, vous devez obtenir des données sur vos substances, telles que spécifiées aux annexes VI à X du règlement REACH. L'annexe VI présente une procédure en quatre étapes pour remplir vos obligations en matière d'information. Veuillez noter que ces étapes ne doivent pas forcément être suivies dans l'ordre. Dans la pratique, il s'agit d'un processus itératif qui est également illustré dans la figure 2 ci-dessous.

Vous trouverez ci-après un aperçu des étapes qu'il est recommandé de suivre pour définir une stratégie correcte et veiller à éviter des essais inutiles sur les animaux et la répétition d'essais existants.

Un processus similaire peut être utilisé pour la classification des substances, bien que conformément au règlement CLP, vous n'êtes pas obligé de réaliser de nouvelles études.

Étape n° 1 – Recueillir et partager les informations existantes

La collecte et le partage de toutes les informations existantes représente la première étape du processus visant à remplir vos obligations en matière d'information. Cette étape est expliquée plus en détail aux chapitres 3.1 et 3.2 ci-dessous.

Étape n° 2 – Déterminer les besoins en informations

À partir des annexes VII à X du règlement REACH, vous devez identifier les exigences en matière d'informations standard sur les propriétés intrinsèques de votre substance qui s'appliquent au tonnage que vous fabriquez ou importez, car ces exigences doivent être respectées. Vous devez également identifier à partir de l'annexe VI toutes les informations nécessaires relatives à l'identité de la substance.

À ce stade, vous devez déjà examiner toute possibilité d'adapter les obligations d'information ou d'en être exempté, comme cela est détaillé dans la colonne 2 des annexes VII à X (règles spécifiques en fonction de l'effet) et dans les sections de l'annexe XI (critères généraux pour l'adaptation des informations requises). Ce point sera traité plus en détail ci-dessous (voir chapitres 3.3 et 4).

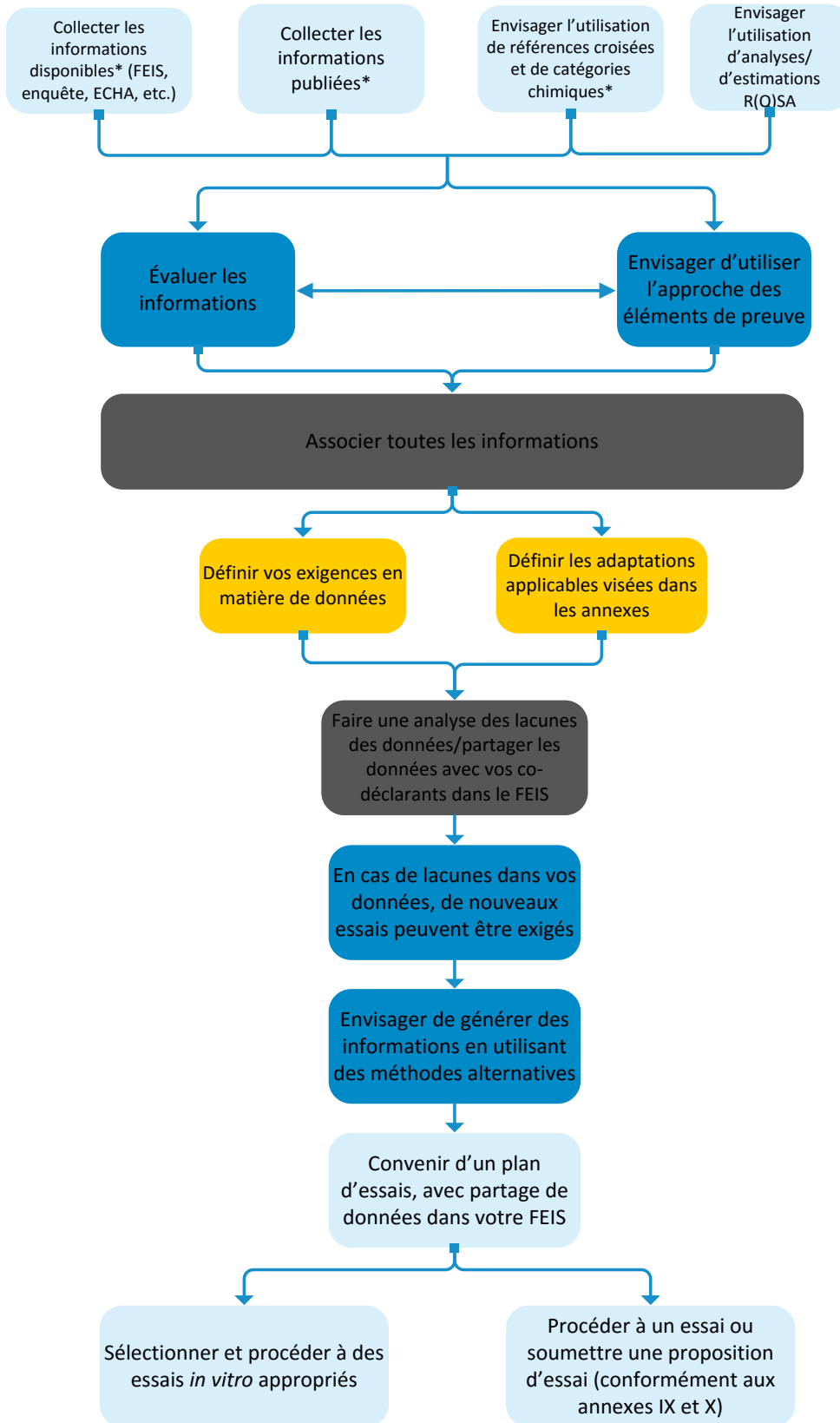
Étape n° 3 – Repérer les lacunes dans les informations

Après avoir collecté toutes les informations pertinentes et fiables disponibles à l'étape n° 1, vous devez comparer les besoins en informations pour votre substance, identifiés à l'étape n° 2, pour déterminer s'il existe d'éventuelles lacunes dans les données requises.

Étape n° 4: Produire de nouvelles données ou proposer une stratégie d'essai

Lorsque des lacunes sont décelées à l'étape n° 3, vous devez produire de nouvelles informations. Cette étape est expliquée plus en détail au chapitre 3.4 ci-dessous.

Figure 2: Aperçu du processus itératif visant à recueillir des informations afin d'éviter les essais inutiles sur les animaux



*Vous devez être autorisé à utiliser ces informations.

3.1 Utiliser les informations existantes

Vous devez recueillir toutes les informations pertinentes disponibles au sujet des propriétés intrinsèques de votre substance (telles que les propriétés physicochimiques, le devenir dans l'environnement et la toxicité pour l'environnement et les mammifères, ainsi que l'utilisation et l'exposition), que des informations sur un effet donné soient ou non requises à un niveau de quantité spécifique.

Cela comprend toutes les informations disponibles, adéquates et fiables, qu'elles proviennent de vous ou d'autres propriétaires ou sources de données:

- les données existantes sur la substance, issues d'essais ou d'autres sources (publications scientifiques, par ex.);
- la fabrication et toutes les utilisations de la substance, informations sur l'exposition des êtres humains ou de l'environnement et toutes les mesures de gestion des risques y relatives;
- les données sur des substances analogues si des références croisées peuvent être établies ou si l'insertion dans une «catégorie chimique» est possible (envisagez de contacter les FEIS relatifs aux substances proches);
- les résultats estimés des R(Q)SA si des modèles appropriés sont disponibles;
- toutes les autres informations susceptibles d'étayer l'adoption de l'approche des éléments de preuve pour combler les lacunes en matière de données pour des effets spécifiques, si cela est approprié.

Le règlement REACH vous impose d'inclure toutes les informations pertinentes disponibles dans le dossier technique. Vous devez au minimum fournir les informations standard visées aux annexes VII à X du règlement, selon le tonnage de votre enregistrement.

Dans la pratique, après avoir collecté et évalué toutes les informations existantes, vous devez sélectionner les informations qui sont **pertinentes, appropriées et fiables**. Sur la base de cette évaluation, vous devez soumettre toutes les informations qui vous ont permis de remplir vos obligations pour chaque effet spécifique de la substance et présenter toutes les données qui ont été nécessaires pour démontrer son utilisation en toute sécurité. Bien qu'un critère d'effet provenant d'une étude pertinente, appropriée et de bonne qualité soit en principe suffisant pour remplir une exigence en matière d'information, les conclusions seront d'autant plus solides que vous fournirez plus de données.

Conformément à l'annexe XI, section 1.1, du règlement REACH, l'utilisation de données existantes peut être considérée comme une justification valable de l'inutilité scientifique d'un essai lorsque les conditions stipulées sont remplies. En utilisant et en communiquant correctement les données existantes, vous contribuerez à éviter des essais inutiles sur les animaux. Une communication efficace des informations existantes forme aussi la base de l'utilisation d'alternatives telles que les éléments de preuve (voir chapitre 4.1) et les références croisées ou le regroupement (voir chapitre 4.4).

Comment utiliser les informations existantes?

Critères généraux pour l'évaluation des informations

- Les critères généraux pour l'évaluation des informations sont la fiabilité, la pertinence et l'adéquation. Ils sont décrits en détail dans le [Guide des exigences d'information et](#)

[évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.4](#). Pour résumer, ces termes ont été définis par Klimisch et al. (1997)⁴ comme suit:

- **Pertinence** - évaluer le caractère approprié des données et des essais pour l'identification d'un danger particulier ou pour la caractérisation des risques.
- **Fiabilité** - évaluer la qualité inhérente d'un rapport d'essai ou d'une publication concernant une méthodologie de préférence normalisée et la façon dont la procédure expérimentale et les résultats sont décrits pour fournir la preuve de la clarté et de la vraisemblance des constatations. La fiabilité des données est étroitement liée à la fiabilité de la méthode d'essai utilisée pour produire les données (voir section R.4.2 du guide).
- **Adéquation** - définir l'utilité des données aux fins de l'évaluation des dangers/risques. Si plusieurs études sont consacrées à chaque critère d'effet, l'importance la plus grande est accordée aux études qui sont les plus fiables et pertinentes. Pour chaque critère d'effet, des résumés solides des études clés doivent être préparés.

Pertinence des informations pour l'identification des dangers et des risques

La pertinence des informations fait référence au caractère approprié des données et des essais pour l'identification d'un danger particulier ou pour la caractérisation des risques. Elle n'est pas limitée aux seules données d'essai, mais peut aussi couvrir d'autres types d'informations.

Lors de l'évaluation de la pertinence, il vous faut tenir compte des éléments suivants:

- la pertinence de l'effet: les effets examinés dans une étude doivent être clairement liés à la toxicité de la substance (les effets physiques et les effets dus à des facteurs de complication ne sont par exemple pas pertinents);
- la pertinence du matériel d'essai: le matériel d'essai doit être équivalent à la substance enregistrée;
- la pertinence de la méthode et des conditions d'essai: les conditions d'essai ne doivent pas être trop différentes de celles préconisées par les lignes directrices approuvées au niveau international;
- la pertinence des données alternatives: lors de l'utilisation de R(Q)SA, de références croisées, de catégories ou d'approches *in vitro*, il convient de vérifier que ces méthodes sont applicables à la substance (par exemple le domaine d'applicabilité des modèles R(Q)SA, la cohérence de la catégorie, la pertinence des effets *in vitro*).

Fiabilité des informations pour l'identification des dangers et des risques

Les informations pertinentes doivent être suffisamment fiables pour être prises en compte lors de l'identification des dangers et des risques, comme indiqué dans le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.4](#). Vous ne devez soumettre des informations que si vous pouvez démontrer que leur contenu est pertinent, fiable et adéquat.

La fiabilité est donc mesurée par la qualité de l'étude, de la méthode utilisée, de la présentation des résultats et de la conclusion. Par conséquent, la fiabilité d'un essai peut provenir de la qualité du rapport d'essai, de l'utilisation d'une méthodologie normalisée et de la

⁴ Klimisch H., Andreae M. et Tillmann U. (1997). A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. Regulatory Toxicology and Pharmacology Volume 25 (1).

façon dont la procédure expérimentale et les résultats sont décrits.

Pour communiquer la fiabilité d'une étude donnée, il convient d'attribuer une note à chaque information fournie dans le dossier technique conformément au système de notation de Klimisch:

- 1 = fiable sans restriction;
- 2 = fiable avec restriction;
- 3 = non fiable;
- 4 = non attribuable.

Adéquation des informations pour l'identification des dangers et des risques

L'adéquation fait principalement référence à l'utilité de l'information aux fins de l'évaluation des dangers et des risques.

Les informations présentées doivent également être adéquates pour l'identification d'un danger spécifique ou la caractérisation des risques. Elles doivent permettre de déterminer sans équivoque si la substance respecte les critères de classification et d'établir des valeurs DNEL/PNEC appropriées pour l'évaluation des risques.

Quantité

Outre les critères présentés ci-dessus, la quantité est à prendre en compte lors de l'évaluation de la force probante des données, en particulier lorsque de nombreuses sources d'information sont disponibles pour établir des éléments de preuve et adapter la fiche d'étude demandée. L'appréciation globale doit reposer sur plus d'un élément de preuve. Comme indiqué ci-dessus, plus vous disposez d'éléments de preuve, plus grandes sont les chances de succès, en particulier si vous rencontrez des éléments d'information contradictoires.

Sources de données communes et leur notation

Les sources suivantes peuvent contenir des informations utiles:

- manuels et bases de données;
- études existantes/anciennes données;
- études épidémiologiques et autres données humaines;
- prévisions R(Q)SA;
- méthodes *in vitro* et méthodes d'essai nouvellement mises au point;
- références croisées.

Vous devez vérifier que vous avez le droit d'utiliser ces données aux fins de l'enregistrement (voir aussi le [Guide sur le partage de données](#)).

Manuels et bases de données

Pour les substances chimiques ayant fait l'objet de nombreuses études, il peut être acceptable d'utiliser les valeurs des paramètres physicochimiques, toxicologiques et écotoxicologiques obtenus à partir de données «évaluées par des pairs». Il est possible d'attribuer à ces sources de données évaluées par les pairs une note de fiabilité de 2, «fiable avec restriction», car il est supposé que diverses sources de données ont été consultées, que la méthodologie d'essai et l'identité de la substance ont été évaluées et qu'une valeur d'effet fiable et représentative a été sélectionnée. La réalisation d'une telle évaluation doit être mentionnée dans l'introduction du manuel ou dans le texte de présentation de la base de données en ligne.

Le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R7a](#) (tableau R.7.1-2) présente des ouvrages de référence et des compilations de données contenant des données physicochimiques évaluées par les pairs.

Les bases de données en ligne, telles que les [bases de données participatives](#) disponibles sur l'eChemPortal de l'OCDE, constituent des sources de données utiles, en particulier si elles fournissent une référence pour la valeur sélectionnée. Elles servent également à indiquer où trouver des données supplémentaires. Rappelez-vous qu'au lieu de citer directement la base de données (ou la source de données secondaire sans la consulter), il convient de toujours vérifier et de référencer la source de données initiale car ces bases de données sont généralement elles-mêmes des sources de données secondaires.

Lorsque vous utilisez des données provenant uniquement de sources secondaires, il est essentiel d'élaborer une approche des éléments de preuve (pour plus de détails, voir chapitre 4.1) afin d'établir qu'une valeur appropriée a été sélectionnée pour l'effet examiné. Il n'est en général pas acceptable d'utiliser une seule source secondaire évaluée par les pairs sans aucune autre preuve à l'appui.

Le dossier technique doit comprendre des valeurs issues de plusieurs sources de données fiables, en plus de données justificatives telles que des données relatives à la fabrication, des prévisions ROSA fiables et/ou des données provenant de sources qui peuvent ne pas avoir été évaluées par les pairs.

Les valeurs des propriétés physicochimiques issues de fiches de données de sécurité et toutes les autres données techniques de l'entreprise ne peuvent se voir attribuer qu'une note de fiabilité de 4 (non attribuable), à moins que des informations détaillées telles que la méthodologie expérimentale et la substance d'essai soient fournies pour permettre la préparation d'un résumé d'étude (consistant) et une évaluation indépendante de la fiabilité de l'étude.

Il est difficile de tirer des conclusions générales quant à la fiabilité de chaque source de données pour un paramètre spécifique. Les réviseurs doivent veiller à ce que l'identité de la substance d'essai, la méthode d'essai et les résultats soient fiables.

Études existantes - Anciennes données

Il n'existe pas de définition d'une «étude ancienne» mais deux distinctions peuvent être faites:

- (i) l'une entre les études qui ont été effectuées conformément aux principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) prévues par la directive 2004/10/CE et celles réalisées avant la mise en place du régime de BPL (1987). La fiabilité des études ne respectant pas les bonnes pratiques de laboratoire doit être évaluée au cas par cas à l'aide du système de notation de Klimisch, et dépendra fortement de la qualité du rapport d'étude;
- (ii) l'autre entre les études réalisées conformément au règlement de la Commission le plus récent et celles réalisées conformément aux lignes directrices de l'OCDE. L'équivalence aux lignes directrices les plus récentes doit être examinée au cas par cas.

Bien que l'annexe XI du règlement REACH autorise clairement l'utilisation d'études existantes, les données provenant d'anciennes études qui n'ont pas été réalisées conformément aux lignes directrices actuelles peuvent être moins fiables ou pertinentes puisque les lignes directrices suivies peuvent ne pas correspondre aux lignes directrices les plus récentes. Plus particulièrement, en cas de mesure d'un nombre moins élevé de paramètres (ou de paramètres différents), certains éléments de la communication et de l'assurance qualité peuvent faire défaut. Par conséquent, la fiabilité de ces études peut être plus faible et ces dernières ne pourront donc pas être considérées comme des études clés.

Néanmoins, elles pourraient convenir au sein d'une approche des éléments de preuve ou en tant qu'études justificatives. Afin de permettre à l'ECHA d'évaluer ces données non normalisées, vous devez fournir autant de documentation que possible, notamment une description détaillée de l'étude, de la méthode d'essai et du matériel d'essai ainsi que de tout écart ou anomalie. Si les informations ne sont pas suffisantes pour documenter un résumé d'étude consistant et complet dans IUCLID, il convient plutôt de soumettre l'étude en tant qu'étude justificative.

Données humaines historiques

Conformément à l'annexe XI, section 1.1.3, des données humaines historiques peuvent être utilisées pour établir que des essais sont scientifiquement injustifiés lorsque les conditions stipulées sont remplies.

Des données épidémiologiques et d'autres expériences d'exposition humaine, telles qu'un empoisonnement accidentel ou une exposition professionnelle, des études cliniques ou des études de cas, peuvent être utiles dans le cadre d'une approche des éléments de preuve. Une documentation adéquate et fiable doit être fournie concernant les critères de l'annexe XI, section 1.1.3, afin d'évaluer l'adéquation des données.

Prévision R(Q)SA

L'examen d'une prévision R(Q)SA valable peut fournir d'autres éléments de preuve. Des détails et des conseils supplémentaires concernant l'utilisation de données R(Q)SA sont disponibles dans le [guide pratique «Comment utiliser et déclarer les R\(Q\)SA»](#) et dans le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.6](#).

Méthodes *in vitro* et méthodes d'essai nouvellement mises au point

Les essais *in vitro* peuvent être une source d'éléments de preuve. Des détails supplémentaires sont fournis au chapitre 4.3 ci-dessous.

L'annexe XI, section 1.2, du règlement REACH mentionne que les «méthodes d'essai nouvellement mises au point, mais ne figurant pas encore parmi les méthodes visées à l'article 13, paragraphe 3», et qui peuvent encore être en phase de prévalidation, peuvent être prises en compte dans une approche des éléments de preuve. Les informations produites à l'aide de méthodes *in vitro* peuvent être utiles pour disposer d'éléments de preuve supplémentaires permettant d'expliquer les résultats des essais *in vivo*. Les données cinétiques et sur le métabolisme générées *in vitro* peuvent en particulier contribuer à identifier le mode d'action lorsqu'elles sont combinées à des données issues d'essais *in vivo*. Ces données peuvent également contribuer à l'élaboration de modèles cinétiques. N'oubliez pas que les données *in vitro* doivent être présentées suffisamment en détail dans le dossier d'enregistrement afin de pouvoir évaluer leur pertinence lors de l'évaluation des risques.

Références croisées

Il peut être envisagé d'utiliser des références croisées à partir d'une substance chimique analogue ou au sein d'une catégorie chimique (voir le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.6](#), et le chapitre 4.4 ci-dessous).

Expertise nécessaire

- | | |
|---------------------------------|---|
| Expertise administrative | Si les résultats d'un essai, y compris les notes de Klimisch pertinentes, peuvent être utilisés directement dans le dossier d'enregistrement. |
| Expertise scientifique | S'il convient d'attribuer une note de Klimisch aux résultats ou de les interpréter, afin de déterminer une valeur pertinente pour la suite de l'évaluation. |

Expertise scientifique avancée

Si plusieurs sources d'éléments probants, par exemple des données expérimentales, peuvent être utilisées en tant qu'alternatives aux essais standard. L'utilisation de ces données, leur justification scientifique ou leur description fiable sont soumises à des règles très spécifiques.

Si d'autres données scientifiques doivent être négociées avec d'autres déclarants sur la base des résultats scientifiques de données expérimentales ou autres.

3.2 Échange des données

L'échange des données constitue une obligation pour les déclarants d'une même substance au titre du règlement REACH. Il s'agit du principal moyen d'éviter les essais inutiles sur les animaux. Par conséquent, toute étude existante menée par un déclarant sur des animaux vertébrés doit être partagée afin qu'elle puisse être utilisée par tous les co-déclarants ayant besoin de cette information. Cela signifie également que toute nouvelle étude sur des animaux nécessaire aux fins de leur propre enregistrement doit être approuvée par les co-déclarants et partagée avec ceux-ci afin d'éviter la répétition d'essais.

Les études n'impliquant pas d'essai sur des animaux vertébrés doivent également être partagées afin de réduire les coûts d'enregistrement.

L'échange de données est également fortement encouragé entre les déclarants de substances analogues (qui ne font pas partie de votre FEIS) afin d'éviter les essais inutiles sur les animaux.

Le processus d'échange des données ne sera que brièvement expliqué dans le présent document, une description détaillée étant disponible dans le [Guide sur le partage de données](#).

Avant de présenter une soumission conjointe, les déclarants doivent discuter du partage des données lorsqu'une substance est fabriquée ou importée par plus d'une société.

Il existe deux mécanismes pour le partage des données, que la substance ait déjà été enregistrée ou non:

- pour une substance bénéficiant d'un régime transitoire (substance existante) qui a été pré-enregistrée: le partage des données a lieu au sein de forums d'échange d'informations sur les substances (FEIS);
- pour une substance ne bénéficiant pas d'un régime transitoire (nouvelle substance) et pour une substance bénéficiant d'un régime transitoire qui n'a pas été pré-enregistrée: le partage des données a lieu après enquête.

Comment échanger les données?

Les déclarants de la même substance doivent mettre tout en œuvre pour faire en sorte que les coûts du partage des informations requises dans le cas d'une soumission conjointe soient établis d'une manière équitable, transparente et non discriminatoire. Toutes les parties doivent remplir leurs obligations de partage des données et de soumission conjointe en temps utile. Si les parties ne peuvent parvenir à un accord, l'ECHA peut intervenir pour résoudre les conflits en matière de partage des données. Elle n'interviendra toutefois qu'en dernière extrémité.

[Des conseils sur la façon de coopérer avec vos co-déclarants](#) sont disponibles sur le site web de l'ECHA.

Conseils supplémentaires

Il se peut que des déclarants souhaitent utiliser des données n'appartenant pas à un membre du FEIS. Dans ce cas, l'accord du propriétaire des données doit être obtenu. Il est recommandé d'obtenir un accord valable pour tous les co-déclarants, y compris les futurs co-déclarants. Ceux-ci pourront ainsi utiliser les données sans devoir négocier individuellement l'accès à ces données.

3.3 Dispense de données

Qu'est-ce que la dispense de données?

Le règlement REACH prévoit que la production des informations requises aux annexes VII à X peut s'avérer inutile ou impossible. Dans un tel cas, vous êtes autorisé à ne pas fournir les informations standard pour un effet particulier (vous bénéficiez d'une dispense). Les critères de dispense sont présentés dans la colonne 2 des annexes VII à X du règlement REACH, tandis que les critères d'adaptation des exigences en matière d'informations standard sont décrits à l'annexe XI.

Une utilisation prudente de ces options vous permet d'éviter des essais inutiles sur les animaux. Il est cependant important de noter que la renonciation aux essais sur les animaux vertébrés ne doit pas compromettre l'utilisation en toute sécurité des substances.

L'ECHA a remarqué que les essais ont fréquemment été omis sur la base d'arguments scientifiques inappropriés ou insuffisamment justifiés. Conformément au règlement REACH, toute dispense des exigences en matière d'informations standard que vous faites valoir doit respecter les conditions pertinentes énoncées dans la colonne 2 des annexes VII à X ou dans la section pertinente de l'annexe XI. En outre, vous devez fournir des arguments scientifiques valables à l'appui de votre dispense d'essai pour un effet particulier et les décrire clairement dans le dossier technique et, le cas échéant, dans le rapport sur la sécurité chimique.

Outre ces arguments solides, clairs et bien documentés, vous devez soumettre les éléments de preuve afin que l'ECHA puisse évaluer leur validité de manière indépendante. Des arguments de faible qualité ou insuffisamment documentés peuvent inciter l'ECHA ou les États membres à entreprendre des actions de suivi s'il existe un risque que l'utilisation en toute sécurité de la substance soit compromise.

Règles spécifiques énoncées dans la colonne 2 des annexes VII à X

La plupart des effets possèdent leur propre série de conditions, énumérées dans la colonne 2, dans lesquelles l'essai peut être:

- (i) omis;
- (ii) remplacé par d'autres informations (existantes ou à produire): une étude de toxicité à court terme par administration répétée sur 28 jours peut par exemple être remplacée par une étude de toxicité subchronique fiable sur 90 jours;
- (iii) réalisé à un stade ultérieur; ou
- (iv) adapté d'une autre manière (par exemple à l'annexe VIII, section 8.5, pour l'essai de la toxicité aiguë, le choix de la deuxième voie dépend de la nature de la substance et de la voie probable de l'exposition humaine).

Un essai qui n'a pas encore été réalisé peut ne pas s'avérer nécessaire s'il peut être démontré que certains critères sont respectés, c'est-à-dire que les conditions énoncées dans la colonne 2 pour l'adaptation des exigences d'information sont respectées. Il existe plusieurs possibilités en fonction des informations demandées:

- Par exemple, s'il est démontré qu'une substance est spontanément inflammable dans l'air à température ambiante, il n'est peut-être pas nécessaire d'effectuer des essais (*in vitro* et *in vivo*) concernant la corrosion/l'irritation cutanée, les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire (annexes VII et VII, respectivement points 8.1 et 8.2) et la sensibilisation cutanée (annexe VII, point 8.3).
- Un autre exemple est le cas où une étude de toxicité aiguë (annexe VIII, point 8.5) peut généralement être omise si la substance est classée comme corrosive au contact de la peau (catégorie 1). Depuis la mi-2016, une révision de l'exigence relative à la réalisation d'une étude de la toxicité cutanée aiguë (annexe VIII, point 8.5) a introduit

des possibilités d'adaptation supplémentaires: l'essai par voie cutanée ne doit pas être réalisé si la substance ne remplit pas les critères de classification relatifs à la toxicité aiguë ou à la classification STOT SE et que des éléments justificatifs supplémentaires sont fournis.

- L'étude de toxicité subchronique à court terme (90 jours) ne doit pas être réalisée si une étude fiable de toxicité à court terme (28 jours) est disponible et montre qu'il existe des effets de toxicité graves selon les critères de classification de la substance comme STOT RE, catégorie 1 ou 2, pour lesquels le NOAEL-28 jours observé, avec application d'un facteur d'incertitude approprié, permet une extrapolation au NOAEL-90 jours pour la même voie d'exposition.

Dans tous les cas où les règles spécifiques de la colonne 2 sont utilisées pour renoncer à un essai, les conditions doivent être enregistrées dans IUCLID, sous l'entrée relative à l'effet spécifique et en sélectionnant le motif approprié parmi ceux proposés dans les listes déroulantes.

Règles générales de l'annexe XI

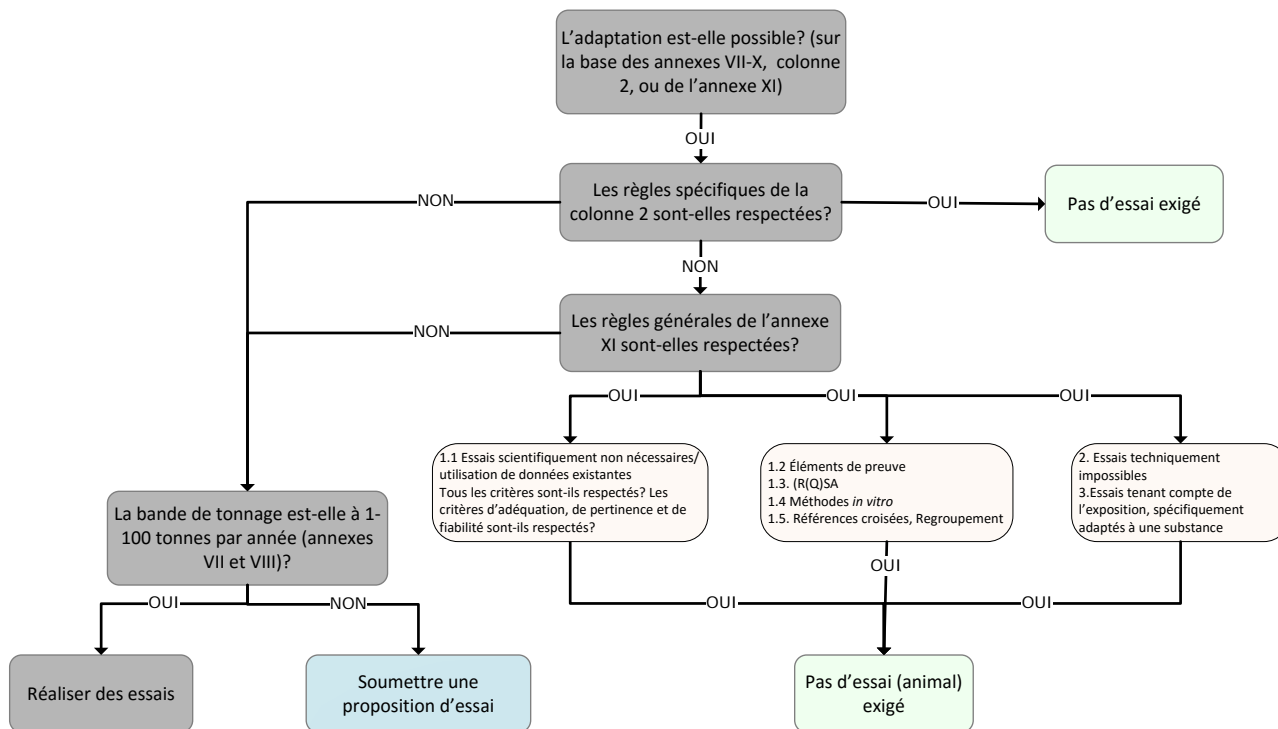
Les sous-sections de l'annexe XI fixent des règles générales qui peuvent être utilisées:

- (i) à la section 1, les règles relatives à l'adaptation des exigences en matière d'essai sont décrites. Elles seront traitées plus en détail dans les chapitres suivants;
- (ii) aux sections 2 et 3, les règles générales relatives à l'omission des essais sont présentées.

Quand est-il possible de bénéficier d'une dispense de données?

La figure 3 illustre le processus de prise de décision en ce qui concerne l'utilisation des différentes options de dispense ou d'adaptation.

Figure 3: Schéma de décision pour la dispense/l'adaptation d'une exigence standard en matière d'information



Comment bénéficier d'une dispense de données?

Le processus en quatre étapes pour satisfaire à vos obligations en matière d'information est décrit au chapitre 3 de ce guide pratique. Veuillez noter que conformément au règlement REACH, les déclarants sont tenus de fournir des informations plus que minimales pour chaque effet spécifique (étape 1). Le règlement exige en réalité la soumission de «toutes» les informations disponibles ou de «toute» information disponible qui pourraient s'avérer «pertinentes». Cela peut permettre l'utilisation d'arguments en faveur d'une dispense de données.

Pour obtenir des orientations plus détaillées sur l'utilisation des adaptations, veuillez consulter le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.5](#), ainsi que les stratégies d'analyses intégrées pour des effets spécifiques aux chapitres R.7a à R.7c.

Vous trouverez également des informations plus détaillées sur les possibilités d'être dispensé des obligations en matière d'information dans les chapitres suivants et dans le [guide pratique «Comment utiliser et déclarer les R\(Q\)SA»](#).

Pour plus d'informations sur l'enregistrement dans IUCLID, veuillez consulter le chapitre 9.7.2 du manuel [«How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Comment préparer un dossier d'enregistrement et un dossier RDAPP).

Règles générales des sections 2 et 3 de l'annexe XI du règlement REACH

Section 2: les essais sont techniquement impossibles

Le règlement REACH reconnaît que, dans certains cas, les essais relatifs à certains effets peuvent être techniquement impossibles et qu'ils peuvent dès lors être omis. Les essais peuvent par exemple s'avérer impossibles car la substance n'est pas suffisamment soluble dans l'eau.

En outre, les essais peuvent s'avérer techniquement impossibles si les méthodes analytiques disponibles ne sont pas assez sensibles pour réaliser l'essai pour une substance spécifique. Dans de tels cas, vous devez, documents à l'appui, justifier clairement pourquoi l'essai est considéré comme techniquement impossible.

Section 3: Essais tenant compte de l'exposition, spécifiquement adaptés à une substance

Le règlement REACH autorise une «dispense fondée sur l'exposition» pour les essais visés aux sections 8.6 et 8.7 de l'annexe VIII et ceux visés aux annexes IX et X.

Afin de pouvoir bénéficier d'une dispense fondée sur l'exposition, vous devez fournir les éléments suivants:

- les scénarios d'exposition élaborés pour votre substance dans le rapport sur la sécurité chimique;
- une justification adéquate et bien documentée, accompagnée d'une description, qui remplit toutes les conditions énumérées et repose sur une évaluation approfondie et rigoureuse de l'exposition;
- la preuve du respect des conditions strictement contrôlées [visées à l'article 18, paragraphe 4, points a) à f)] qui s'appliquent à la substance.

Règles spécifiques applicables aux substances à faible risque bénéficiant d'un régime transitoire, fabriquées ou importées en quantités comprises entre 1 et 10 tonnes par an (annexe III du règlement REACH)

Si vous pouvez démontrer que votre substance bénéficiant d'un régime transitoire et fabriquée ou importée en quantités comprises entre 1 et 10 tonnes par an peut être considérée comme étant «à faible risque», il vous sera peut-être possible de l'enregistrer en présentant un ensemble réduit d'informations couvrant uniquement ses propriétés physicochimiques.

Vous devez tout d'abord confirmer que la substance ne remplit aucune des deux conditions énoncées à l'annexe III:

- a) il existe des éléments indiquant que la substance pourrait avoir des propriétés CMR ou PBT/vPvB;
- b) la substance pourrait être classée comme dangereuse en vertu du règlement CLP (pour chacune des propriétés relatives à la santé humaine et à l'environnement) et possède des utilisations dispersives ou diffuses.

L'ECHA a publié un inventaire des substances qui pourraient être classées comme dangereuses et donc requérir l'ensemble des informations standard visées à l'annexe VII.

Cet inventaire est destiné à vous aider à décider s'il vous est possible d'enregistrer votre substance, fabriquée ou importée en quantités comprises entre 1 et 10 tonnes par an, en présentant un ensemble d'informations limité.

Outre cet inventaire, l'ECHA a également publié une [«liste de contrôle» en cinq étapes](#) pour vous aider à déterminer si votre substance peut être enregistrée avec un ensemble réduit d'informations. Nous vous donnons également des conseils sur [la façon d'utiliser l'inventaire](#), accompagnés d'exemples.

Dans tous les cas, vous êtes toujours tenu de fournir toutes les informations pertinentes relatives à la substance dont vous disposez.

Expertise nécessaire

Expertise administrative	Si les résultats peuvent être directement utilisés dans le dossier d'enregistrement.
Expertise scientifique	Si une décision doit être prise sur la réalisation ou non d'un essai, conformément à la figure 3. Si les résultats d'un essai sont disponibles mais qu'il est nécessaire de les interpréter et de déterminer une valeur pertinente pour l'évaluation.
Expertise scientifique avancée ⁵	Pour les approches proposées aux sections 1.2, 1.3, 1.4 et 1.5 de l'annexe XI et afin d'évaluer si une justification scientifique et une description pertinente de ces données peuvent être fournies, et si toutes les conditions sont remplies.

⁵ [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R4](#)

Si votre substance est reprise dans l'inventaire relatif à l'annexe III et qu'il est nécessaire de fournir une justification pour éventuellement répondre aux préoccupations formulées dans l'inventaire.

Conseils supplémentaires

Vous devez présenter vos considérations relatives à l'application de la dérogation liée à l'annexe III dans le dossier IUCLID, section 14. Pour obtenir plus détails, veuillez consulter les [exemples](#) de l'annexe III sur le site web de l'ECHA.

3.4 Produire de nouvelles données et soumettre des propositions d'essai

L'examen de l'ensemble des informations disponibles peut néanmoins aboutir à la conclusion que de nouvelles données doivent être produites pour remplir les obligations d'information. Pour les lacunes dans les informations portant sur les exigences en matière d'informations standard énoncées aux annexes VII à VIII, vous êtes autorisé à produire de nouvelles informations, tandis que pour les lacunes portant sur les exigences en matière d'information énoncées à l'annexe IX ou X ou les études complémentaires à certaines études liées à l'annexe VIII, vous devez d'abord préparer et soumettre une proposition d'essai à l'ECHA par l'intermédiaire de votre dossier d'enregistrement⁶.

Afin d'éviter des essais inutiles sur les animaux et en tant que condition préalable à la réalisation de tout nouvel essai, vous devez d'abord évaluer toutes les informations existantes et disponibles (voir chapitre 3.1). Dans la pratique, cela signifie également que vous devez avoir examiné attentivement les règles relatives à la dispense de données énoncées dans la colonne 2 (voir chapitre 3.3) et les règles générales relatives à l'adaptation (voir l'annexe XI du règlement REACH ainsi que chapitres 3.3 et 4) avant de réaliser des essais sur des animaux.

Dans l'attente des résultats d'un nouvel essai, vous devez également mettre en œuvre les mesures de gestion des risques appropriées et documenter celles que vous recommandez aux utilisateurs en aval.

Nécessité de communiquer vos considérations relatives à l'utilisation de méthodes alternatives lors de la soumission d'une proposition d'essai

Les essais sur les animaux vertébrés ne devant être utilisés qu'en dernière extrémité, vous **devez**, depuis septembre 2015, communiquer vos considérations relatives à l'utilisation de méthodes alternatives et à la nécessité d'un essai sur des animaux.

Ces considérations doivent fournir des informations pertinentes portant sur chacune des possibilités d'adaptation prévues à la colonne 2 de l'annexe applicable (annexe IX ou X) ou à l'annexe XI. Vous devez présenter ces considérations dans le champ IUCLID «*Justification for type of information*» de chaque effet pour lequel un essai sur des animaux est proposé, en utilisant le modèle (texte libre) disponible dans ce champ. Veuillez noter que ces informations sont soumises à un contrôle du caractère complet et seront communiquées à des tiers.

Vous devez ensuite attendre la décision de l'ECHA quant à votre proposition avant de réaliser l'essai sur des animaux vertébrés. Vous trouverez de plus amples informations sur l'examen de la proposition d'essai et la prise de décision sur le site web de l'ECHA et dans le guide pratique [«Comment communiquer avec l'ECHA lors de l'évaluation des dossiers»](#).

⁶ Conformément à l'article 10, point a), sous ix), et à l'article 12, paragraphe 1, points d) et e).

4. Alternatives aux essais sur les animaux

Les différentes possibilités présentées dans ce chapitre correspondent aux sections de l'annexe XI: les éléments de preuve font référence à la section 1.2, les R(Q)SA à la section 1.3, les données in vitro à la section 1.4 et les références croisées et les catégories à la section 1.5.

4.1 Éléments de preuve

Que sont les éléments de preuve?

L'approche des éléments de preuve fait généralement référence au recoupement d'éléments de preuve provenant de plusieurs sources afin d'évaluer une propriété faisant l'objet d'un examen. Cette technique peut par exemple être utile lorsque chaque élément d'information ou chaque essai n'est pas suffisant pour répondre à une exigence standard en matière d'information mais lorsqu'il est possible de combiner les forces et les faiblesses de chaque étude afin de parvenir à une conclusion concernant une propriété spécifique.

Le terme «éléments de preuve» n'est pas un terme clairement défini d'un point de vue scientifique ni un concept formalisé convenu caractérisé par des procédures et des outils définis⁷. Il peut toutefois être considéré comme une approche fondée sur des preuves impliquant une évaluation du poids (valeur) relatif des différents éléments d'information disponibles qui ont été recueillis. Ce concept peut être appliqué d'une manière objective, en utilisant une procédure formalisée, ou en ayant recours à un jugement d'expert. Des facteurs tels que la qualité des données, la cohérence des résultats, la nature et la gravité des effets et la pertinence des informations ont une influence sur le poids donné aux éléments de preuve disponibles.

Dans la législation REACH, l'approche des éléments de preuve est une composante de la procédure de prise de décision sur les propriétés des substances et représente donc un élément important de l'évaluation de la sécurité chimique.

Le concept des éléments de preuve était également utilisé dans le cadre de l'élaboration de stratégies d'analyses intégrées. Des stratégies impliquant une série d'essais définis aux fins de l'établissement d'éléments de preuve ont été formalisées dans le cadre des exigences en matière d'informations standard de REACH dans le cas des essais sur l'irritation/la corrosion cutanée/oculaire et la mutagénicité. Le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R7a](#), de l'ECHA donne d'autres exemples.

Enfin, l'annexe XI du règlement REACH prévoit également une application particulière du concept des éléments de preuve en tant qu'option pour satisfaire aux exigences d'information des annexes VII à X, comme suit:

*«Les essais sur les animaux peuvent être évités s'il existe des éléments de preuve désignant les propriétés probables d'une substance. Cette approche peut s'appliquer s'il existe suffisamment d'informations provenant de **plusieurs sources indépendantes** menant à la conclusion qu'une substance possède (ou non) une propriété dangereuse particulière, alors que les informations provenant de chacune de ces sources sont jugées insuffisantes pour permettre de formuler cette conclusion [...].*

Quand des éléments de preuve suffisants sont disponibles pour confirmer l'existence ou l'absence d'une propriété dangereuse particulière:

⁷ Weed, D. (2005): weight of evidence: a review of concepts and methods. Risk Analysis, 25(6): 1545-1557.

- il y a lieu de renoncer à des essais supplémentaires sur des animaux vertébrés en ce qui concerne la propriété en cause,
- il peut être renoncé à des essais supplémentaires n'utilisant pas d'animaux vertébrés.

Dans tous les cas, il y a lieu de fournir une description suffisante et fiable.»

Il est fait spécifiquement référence à l'utilisation de preuves provenant de *plusieurs sources* lorsque les informations provenant de chacune de ces sources sont jugées insuffisantes.

De par sa nature, l'approche des éléments de preuve nécessite l'utilisation d'un jugement scientifique; il est donc nécessaire de fournir une description suffisante et fiable pour justifier le recours à cette approche. Cette approche ne suffira pas toujours pour éviter de nouveaux essais, mais elle peut s'avérer utile dans le cadre de l'élaboration d'une stratégie d'analyse intégrée étant donné que les éléments de preuve disponibles peuvent aider à déterminer les étapes à suivre et l'essai le plus adapté.

Ce chapitre détaille les sources d'information qui peuvent contribuer à l'utilisation de l'approche des éléments de preuve.

Quand utiliser les éléments de preuve?

Une fois les données existantes rassemblées, le concept des éléments de preuve vous permet:

- d'utiliser les informations ou études moins fiables qui, individuellement, peuvent ne pas être adéquates pour être considérées comme des études clés;
- de formuler une conclusion sur une propriété d'une substance; et donc
- de remplir vos obligations d'information.

Cette approche constitue une manière d'optimiser l'utilisation de toutes les informations disponibles et des différentes sources de données pour un effet spécifique, qui peuvent fournir suffisamment d'informations lorsqu'elles sont utilisées en combinaison avec d'autres études, et donc permettre la réalisation d'une analyse des éléments de preuve.

Il est important de décrire et expliquer la façon dont l'approche des éléments de preuve a été utilisée de manière fiable, consistante et transparente. Il peut être inutile de fournir des informations supplémentaires si vous pouvez démontrer que les données, combinées dans une approche des éléments de preuve, décrivent de manière adéquate la propriété examinée.

Comment utiliser les éléments de preuve?

Premièrement, l'approche des éléments de preuve implique de rassembler toutes les informations disponibles, le plus est le mieux, pour ensuite évaluer ces informations à l'aide d'un jugement d'expert et déterminer si l'élaboration d'un cas par éléments de preuve est possible.

Recueillir toutes les informations pertinentes

Pour débiter l'élaboration d'un cas par éléments de preuve, vous devez recueillir toutes les informations existantes pertinentes, à partir de toutes les sources possibles. De plus amples informations sur l'utilisation, la notation et la communication des informations existantes sont fournies au chapitre 3.1.

Évaluer le lot global pour tirer des conclusions sur une propriété

Poids cumulé: «base» d'informations

Plusieurs études qui ne sont pas considérées entièrement fiables ou ne peuvent être considérées comme des études clés peuvent être disponibles pour la même substance d'essai

pour le même effet. Cependant, lorsqu'ils sont utilisés collectivement, les résultats des études peuvent indiquer un effet avec approximativement la même concentration et le même délai. Dans un tel cas, il peut être justifié d'utiliser toutes les études collectivement afin de formuler des conclusions sur un effet spécifique et de satisfaire à une exigence d'information.

Voici quelques exemples d'études qui ne peuvent être considérées comme des études clés:

- les essais problématiques: lorsqu'une estimation raisonnable de la concentration d'exposition ne peut pas être déterminée, les résultats de l'essai doivent être considérés avec prudence, à moins qu'ils ne soient fournis dans le cadre d'une approche des éléments de preuve;
- les études de fiabilité 2, 3 et 4 selon la cotation de Klimisch;
- les études réalisées conformément à des lignes directrices non standard.

Exemple (toxicité à court terme pour les poissons)

Pour un effet relevant de l'annexe VIII, section 9.1.3 (toxicité à court terme pour les poissons), vous pouvez disposer:

- de données valables relatives à la toxicité pour les poissons, mais uniquement pour un régime d'exposition court (par exemple 24 h);
- d'essais sur 96 h, mais qui ne peuvent pas être considérés comme fiables (par exemple du fait d'une documentation insuffisante) bien qu'ils fournissent des informations indiquant que l'effet principal est observé dans les premières 24 heures. Dans ce cas, la valeur à 24 h peut être utilisée;
- de données de toxicité pour plusieurs points de mesure à partir d'un essai à 72 h; dans ce cas, la courbe temps-effet peut permettre l'extrapolation de la valeur à 96 h.

Lors de l'évaluation des données existantes, il est courant que la totalité des informations ne soit pas disponible pour évaluer entièrement toutes les considérations mentionnées ci-dessus. L'étude peut cependant être de bonne qualité et il peut être envisagé de l'utiliser dans le cadre d'une approche des éléments de preuve. Veillez à disposer d'informations clés afin de garantir que les données sous-jacentes sont de bonne qualité.

Lorsque de telles circonstances existent, il est essentiel de savoir si l'essai a été réalisé selon des lignes directrices standardisées et la méthode de l'étude doit être communiquée. En outre, des informations clés doivent également être fournies dans le dossier technique, à savoir:

- (i) l'identification de la substance d'essai;
- (ii) la pureté de l'échantillon;
- (iii) le type d'essai; et
- (iv) la durée de l'essai. Des informations supplémentaires sont disponibles dans le Guide de l'enregistrement.

Comment traiter les résultats d'études contradictoires

Une approche des éléments de preuve peut être utilisée lorsque plusieurs études disponibles donnent des résultats contradictoires: chaque étude sera évaluée et se verra attribuer un poids en fonction de la méthode d'essai, de la qualité des données et de l'effet examiné. Une conclusion sera ensuite formulée selon l'équilibre trouvé entre les différents poids.

Veillez noter que des données *in vivo* (informations relatives aux références croisées) et *in vitro* de bonne qualité ont généralement plus de poids dans la décision qu'un R(Q)SA ou une méthode *in vitro* interne.

Jugement d'experts

Le jugement d'experts est primordial dans l'élaboration et l'évaluation du lot d'éléments de preuve, à savoir lors de l'examen de la fiabilité, de la pertinence et de l'adéquation, lors de l'intégration et de la comparaison des différents éléments d'information et lors de l'attribution d'un poids à chaque élément.

Les experts fournissant ce jugement scientifique doivent posséder une expertise des effets concernés et des méthodes de l'étude, puisqu'ils devront évaluer la fiabilité, la pertinence et l'adéquation des données disponibles et juger si les preuves combinées sont suffisantes pour formuler une conclusion quant aux propriétés ou aux effets potentiels de la substance

Si les données d'essai ne sont pas disponibles ou ne permettent pas de formuler une conclusion définitive, l'utilisation d'autres informations et le recours à un jugement d'experts peut permettre d'aboutir à une conclusion.

Pour que ce jugement d'experts soit transparent et compréhensible, il est essentiel que toutes les informations utilisées, toutes les étapes réalisées au cours du processus d'évaluation et toutes les conclusions formulées soient décrites et justifiées de manière détaillée dans le dossier technique.

Communication et enregistrement des informations pertinentes

Afin de satisfaire aux exigences d'information pour un effet spécifique, vous devez soumettre votre cas par éléments de preuve dans la section concernant cet effet du dossier IUCLID. Pour chaque élément de preuve, vous devez créer une fiche d'étude individuelle et sélectionner «weight of evidence» dans le champ «Adequacy of study».

Vous devez ensuite fournir les informations sous la forme d'un résumé d'étude consistant: vous devez renseigner les informations pertinentes dans les sections «Administrative data» [comme le type d'informations («Type of information») et la fiabilité («Reliability»)], «Data source», «Materials and methods» et «Results and discussion» (voir les études de cas à la fin de ce chapitre).

Chaque fiche d'étude soumise dans le cadre d'une approche des éléments de preuve fera l'objet d'un contrôle du caractère complet lors du processus d'enregistrement, tout comme les fiches d'études soumises en tant qu'études clés.

Pour obtenir de plus amples informations sur la préparation des dossiers d'enregistrement au format IUCLID ainsi que sur le contrôle du caractère complet, veuillez consulter le [manuel «How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Comment préparer un dossier d'enregistrement et un dossier RDAPP), chapitre 9.7.4, où vous trouverez des exemples de fiches d'étude, ainsi que l'annexe 2.

Recommandations

- 1** Préparez un résumé d'étude de l'effet à partir des différentes fiches d'étude où sont résumés les résultats relatifs à l'effet ainsi que la justification de la conclusion formulée;
- 2** fournissez suffisamment de données pour chaque élément de preuve afin de permettre à l'ECHA d'évaluer les preuves dans leur globalité et de prouver que les informations combinées permettent d'établir un jugement logique sur les propriétés physicochimiques, écotoxicologiques et toxicologiques d'une substance;
- 3** décrivez et communiquez vos considérations scientifiques relatives aux éléments de preuve et votre appréciation globale afin de permettre à l'ECHA d'évaluer l'ensemble des preuves de manière objective;

- 4 toutes les fiches d'étude faisant partie de l'approche des éléments de preuve **doivent être signalées** en tant que telles dans le champ «Adequacy of study»;
- 5 les éléments de preuve ne doivent pas être signalés si le déclarant a l'intention de renoncer à une étude conformément à la colonne 2 des annexes VII à X du règlement REACH;
- 6 fournissez un **résumé d'étude consistant** pour chaque étude utilisée dans le cadre de l'approche des éléments de preuve;
- 7 évaluez toujours la qualité des données disponibles, la cohérence des résultats, la gravité et le type d'effets examinés ainsi que la pertinence des données disponibles pour la propriété.

Expertise nécessaire

Comme décrit précédemment, une expertise scientifique est requise pour chaque effet, sauf lorsque des données disponibles sont renseignées dans IUCLID. Chaque cas est différent.

Expertise administrative	Si les résultats d'un essai, y compris les notes de Klimisch pertinentes, peuvent être utilisés directement dans le dossier d'enregistrement.
Expertise scientifique	S'il convient d'interpréter les résultats ou de leur attribuer une note selon la cotation de Klimisch afin de déterminer une valeur pertinente pour la suite de l'évaluation.
Expertise scientifique avancée	Si plusieurs sources d'éléments probants, par exemple des données expérimentales, peuvent être utilisées en tant qu'alternatives aux essais standard; élaborer l'approche des éléments de preuve et garantir une description appropriée et fiable; évaluer les conditions de l'annexe XI, section 1.2.

Conseils supplémentaires

- 1 Le dossier doit toujours contenir une justification valable et bien documentée de l'adaptation des exigences en matière d'informations standard, reposant sur des arguments scientifiques, ainsi qu'une description des éléments de preuve sous-jacents.
- 2 L'ECHA accepte uniquement le recours à une approche des éléments de preuve si celle-ci est étayée dans IUCLID par plusieurs fiches d'études et par une description valable des différentes sources d'éléments probants; vous devez utiliser les signalements corrects dans les fiches d'étude et disposer d'un résumé de l'effet qui englobe les autres fiches d'études relatives à chaque élément de preuve.
- 3 L'ECHA a observé que les déclarants faisaient un usage inapproprié ou inadéquat de l'approche des éléments de preuve en essayant d'utiliser plusieurs sources d'informations existantes moins adéquates.
À titre exceptionnel, lorsqu'une argumentation substantielle peut être utilisée pour justifier la non-réalisation d'un essai sur la base d'un manque d'exposition, vous ne devez pas marquer la fiche d'étude comme «weight of evidence» mais plutôt indiquer une dispense de données, en sélectionnant la raison «exposure considerations». Vous devez ensuite fournir une justification quantitative adéquate basée sur le ou les scénarios d'exposition élaborés dans le rapport sur la sécurité chimique (CSR);
- 4 Des méthodologies avancées comme la toxicogénomique peuvent également contribuer à l'évaluation des risques et à la prise de décision afin d'élaborer des stratégies d'essai efficaces et efficientes ainsi que pour fournir la base mécanistique permettant d'examiner le mode

d'action, la pertinence biologique des effets observés au cours des études *in vivo* et la pertinence humaine.

Études de cas

Étude de cas n° 1: application adéquate d'une approche des éléments de preuve, pour l'effet «Solubilité dans l'eau», fondée sur deux sources: les références croisées et les prévisions RQSA.

Dans ce cas, deux fiches d'étude principales doivent être fournies en accompagnement de la fiche d'étude relative à la substance source. La fiche d'étude jointe constitue une base pour l'approche des références croisées uniquement (et non pour les éléments de preuve).

La première fiche d'étude (a) constitue la base de l'approche des références croisées. Il s'agit d'un résultat expérimental pour une substance ayant une structure apparentée (analogue, source de références croisées), «experimental study» est sélectionné dans le champ «Type of information», le champ «Adequacy of study» mentionne «key study» et la case «robust study summary» est cochée. Tous les champs pertinents qui doivent être renseignés pour un résumé d'étude consistant (RSS) ont été remplis, y compris l'interprétation et la conclusion du déclarant. Le déclarant peut également joindre un document justificatif ou un rapport dans la fiche d'étude.

La deuxième fiche d'étude (b) est la **cible** des références croisées (résultat des références croisées) et permet d'indiquer les références croisées à partir d'une substance connexe (analogue structurale ou de substitution); «read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)» est sélectionné dans le champ «Type of information», et «weight of evidence» est renseigné dans le champ «Adequacy of study». Une référence croisée est établie avec la fiche d'étude (a) représentant l'étude source dans le champ «Cross-reference». Dans le champ «Justification for type of information», une justification de l'approche des références croisées est fournie. Le déclarant peut également joindre un document justificatif ou un rapport dans la fiche d'étude.

La troisième fiche d'étude (c) concerne une prévision R(Q)SA. «(Q)SAR» est sélectionné dans le champ «Type of information», «weight of evidence» est renseigné dans le champ «Adequacy of study» et tous les champs requis pour un résumé d'étude consistant sont remplis. La documentation étayant la prévision R(Q)SA est fournie dans les champs «Justification for type of information» et «Attached justification».

Un résumé d'effet est créé pour couvrir les principaux résultats des fiches d'étude individuelles. En outre, le déclarant décrit la façon dont il a confirmé, à partir de l'approche des éléments de preuve, cette propriété particulière de la substance.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le chapitre 9.7.2 du manuel [«How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Comment préparer un dossier d'enregistrement et un dossier RDAPP).

Étude de cas n° 2: application inadéquate d'une approche des éléments de preuve

Seule une fiche d'étude marquée comme «weight of evidence» (dans le champ «Adequacy of study») est fournie et présente une étude expérimentale de fiabilité 4 selon la cotation de Klimisch.

Cela n'est pas suffisant pour réaliser une évaluation ou satisfaire aux exigences d'information. Il est donc important que le déclarant établisse un lot de preuves plus complet, en utilisant d'autres sources d'information, et qu'il documente les éléments de preuve et la justification des conclusions formulées sur l'effet.

4.2 R(Q)SA

Que sont les R(Q)SA?

Les modèles relation structure-activité (RSA) et relation quantitative structure-activité (RQSA), dénommés collectivement R(Q)SA, sont des modèles théoriques, informatisés, qui peuvent être utilisés pour prévoir d'une manière quantitative ou qualitative les propriétés physicochimiques, biologiques (par exemple un effet [éco]toxicologique) et le devenir dans l'environnement des substances grâce à la connaissance de leur structure chimique. Ces modèles sont inclus dans des logiciels commerciaux gratuits.

L'utilisation de R(Q)SA (également dénommée approche *in silico*) peut vous permettre d'éviter des essais inutiles, notamment des essais sur les animaux, si les informations obtenues sont suffisantes pour satisfaire aux exigences d'information. Toutefois, ces prévisions ne peuvent être considérées comme valables et être utilisées que dans certaines conditions.

L'utilisation de modèles R(Q)SA vise à prédire les propriétés intrinsèques d'une substance chimique en utilisant différents modèles théoriques et bases de données au lieu de réaliser des essais. Sur la base de la connaissance de la structure chimique, les RQSA établissent une relation quantitative entre les caractéristiques de la substance chimique et la mesure d'une activité spécifique, tandis que les RSA permettent de formuler des conclusions qualitatives au sujet de la présence ou de l'absence d'une propriété d'une substance, sur la base d'une caractéristique structurelle de la substance.

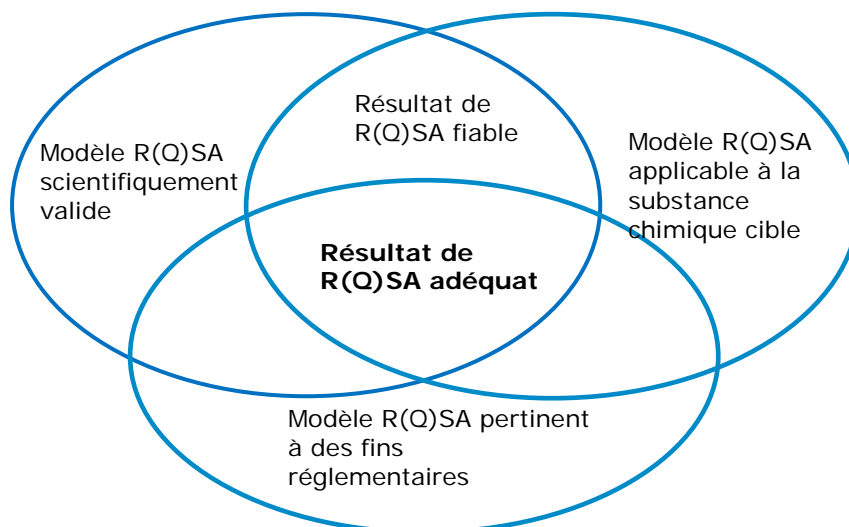
Comme pour tout autre type de données, vous devez fournir une documentation suffisante pour permettre une évaluation indépendante des résultats. Vous trouverez de plus amples informations sur les modèles R(Q)SA dans le guide pratique «Comment utiliser et déclarer les R(Q)SA».

Quand utiliser les R(Q)SA?

Les prévisions R(Q)SA ne peuvent être utilisées au lieu des essais, en tant qu'adaptation acceptable, que si des résultats R(Q)SA adéquats sont disponibles, c.-à-d. lorsque les conditions fixées à l'annexe XI, section 1.3, du règlement REACH sont remplies:

- (i) la substance relève du domaine d'applicabilité du modèle R(Q)SA;
- (ii) les résultats sont issus d'un modèle dont la validité scientifique a été établie;
- (iii) les résultats conviennent pour la classification et l'étiquetage, et/ou pour l'évaluation des risques; et
- (iv) les informations sont solidement étayées.

Figure 4: Schéma d'identification d'un résultat de R(Q)SA adéquat.



La validité scientifique du modèle est évaluée au regard des principes suivants:

- (i) un effet défini;
- (ii) un algorithme non ambigu;
- (iii) un domaine d'applicabilité défini;
- (iv) des mesures appropriées en ce qui concerne le degré d'ajustement, la robustesse et la prévisibilité; et
- (v) une interprétation mécanistique, lorsque cela est possible.

Si les substances relèvent du domaine d'applicabilité du modèle, certains effets et propriétés simples peuvent être prévus de manière fiable à l'aide de modèles R(Q)SA, tandis que pour des effets de niveau supérieur, les R(Q)SA peuvent uniquement donner des indications préliminaires quant au type de toxicité de la substance.

Une certaine expérience et une bonne compréhension des R(Q)SA sont nécessaires pour pouvoir vérifier la fiabilité et le caractère adéquat des prévisions.

Comment utiliser les R(Q)SA?

En général, les résultats de R(Q)SA doivent être utilisés dans le cadre d'une approche des éléments de preuve (voir chapitre 4.1 du présent guide) ou d'une stratégie d'analyse intégrée.

L'expérience acquise par l'ECHA quant à l'adaptation des exigences en matière d'informations standard révèle que les R(Q)SA n'offrent pas de solution simple pour les effets complexes sur la santé tels que la toxicité par administration répétée et la toxicité pour le développement et la reproduction en général.

Lors de l'utilisation des R(Q)SA, vous devez exécuter tous les modèles R(Q)SA disponibles pour l'effet. Les modèles disponibles doivent être indépendants (différer en termes de formalisme de la prévision et de données sous-jacentes).

Vous devez vérifier que votre substance (cible) relève du domaine d'applicabilité du modèle. Dans la pratique, vous devez vérifier les éléments suivants:

- (i) domaine du descripteur;
- (ii) domaine structurel, domaines mécanistique et métabolique, lorsque cela est possible.

La présence d'analogues structuraux proches dans l'ensemble de formation du modèle renforce la fiabilité de la prévision, en particulier si les analogues sont prédits de manière correcte, ou dans la marge d'erreur acceptable. Il est possible de rechercher des analogues à partir de l'ensemble de formation et/ou d'essai du modèle, ainsi que dans les bases de données disponibles (comme la boîte à outils RQSA de l'OCDE).

Enfin, vous devez soumettre une documentation adéquate à l'appui de votre justification:

- (i) le format de prévision d'un modèle R(Q)SA (QPRF) pour décrire la prévision; et
- (ii) le format de communication d'un modèle R(Q)SA (QPRF) pour décrire le modèle.

Alors que le QMRF est généralement une description du modèle fournie par le concepteur, le QPRF est spécifique à une prévision et doit être préparé pour chaque prévision.

Des détails et des conseils supplémentaires concernant l'utilisation de données R(Q)SA sont disponibles dans le [guide pratique «Comment utiliser et déclarer les R\(Q\)SA»](#) et dans le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.6](#).

Expertise nécessaire

Expertise scientifique avancée

Comprendre les modèles informatiques R(Q)SA étant donné que l'utilisation, la justification et la description de ces données sont soumises à des règles très spécifiques; évaluer les conditions de l'annexe XI, section 1.3.

Conseils supplémentaires

- 1** Ne tenez pas compte des prévisions qui ne respectent que certaines des conditions fixées à l'annexe XI, section 1.3, du règlement REACH ou expliquez pourquoi ces prévisions sont fournies. Plus le résultat de la prévision est proche d'un seuil réglementaire, plus son degré d'exactitude doit être élevé.
- 2** Le QMRF décrivant la validité scientifique du modèle peut être joint à la fiche d'étude, tandis que le QPRF pour la prévision spécifique doit toujours être joint, ou des informations équivalentes doivent être fournies dans le champ prérempli «Justification for type of information» dans IUCLID.
- 3** L'utilisation de la boîte à outils RQSA de l'OCDE ne dispense pas de la préparation d'un QPRF pour décrire le raisonnement scientifique ou fournir des preuves à l'appui de la prévision.
- 4** Examinez la composition chimique spécifique de votre substance pour décider si celle-ci relève du domaine d'applicabilité du modèle ou s'il peut être difficile de le prévoir. Des informations sur la réactivité ou des modes d'action spécifiques peuvent par exemple mettre en évidence des structures où une toxicité excessive peut survenir, et les prévisions peuvent éventuellement être moins précises.

4.3 Méthodes *in vitro*

Que sont les méthodes *in vitro*?

Un essai réalisé *in vitro* (en latin: dans le verre) est réalisé dans un environnement contrôlé, tel qu'un tube à essai ou une boîte de Petri, en dehors d'un organisme vivant. En revanche, un essai réalisé *in vivo* (en latin: dans le vivant) utilise un organisme vivant, par exemple un animal vertébré.

Les résultats obtenus à l'aide de méthodes *in vitro* adaptées peuvent indiquer la présence d'une propriété spécifique ou jouer un rôle dans la compréhension du mode d'action de la substance. Dans ce contexte, «adaptées» signifie suffisamment bien développées conformément aux critères de développement d'essai homologués au niveau international (par exemple, les critères de prévalidation du Centre européen pour la validation de méthodes alternatives [CEVMA]). La validation est le processus au cours duquel la fiabilité et la pertinence d'une procédure sont déterminées pour un objectif spécifique.

À travers la promotion de méthodes alternatives, plusieurs méthodes d'essai *in vitro* ont fait l'objet d'une validation internationale et ont été acceptées pour un usage réglementaire.

Dans le cas d'une adaptation, et si les résultats d'un essai *in vitro* indiquent l'absence d'une propriété intrinsèque, il se peut que l'essai standard doive tout de même être réalisé pour confirmer l'absence de la propriété. Les essais *in vitro* pour lesquels des résultats négatifs peuvent être acceptés, lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'une approche intégrée, forment une exception. C'est par exemple le cas lorsque des essais *in vitro* ont déjà été acceptés comme exigences en matière d'informations standard (par exemple pour la corrosion/l'irritation cutanée, les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire) ou lorsqu'ils constituent des étapes essentielles d'une stratégie d'analyse intégrée (par exemple dans le cas de la mutagénicité).

Dans tous les cas, les données produites à l'aide de méthodes *in vitro* doivent être obtenues à l'aide d'une méthode scientifiquement valide et être adéquates aux fins de la classification et de l'étiquetage et/ou de l'évaluation des risques. Comme pour tout autre type de données, vous devez fournir une documentation suffisante pour permettre une évaluation indépendante des résultats.

Dans l'UE, le CEVMA est chargé de la coordination de la validation scientifique des nouvelles méthodes d'essai alternatives. Cinq étapes principales ont été identifiées dans l'évolution des nouvelles méthodes d'essai, soit le développement de l'essai, la phase de prévalidation, la phase de validation, l'évaluation indépendante et, enfin, la progression vers une acceptation réglementaire.

Le processus de prévalidation est essentiel pour garantir que toute méthode incluse dans une étude de validation formelle remplit effectivement les critères définis pour l'inclusion dans une telle étude. Les principes relatifs à la prévalidation et à la validation ainsi que les critères relatifs à la réalisation de nouvelles études de validation de nouvelles méthodes d'essai ou de méthodes d'essai actualisées sont décrits dans le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.4](#) et sont tirés du document d'orientation 34 de l'OCDE. Vous trouverez des informations plus détaillées sur l'utilisation de telles méthodes *in vitro* dans le document d'orientation et à l'adresse <http://ecvam.jrc.it/>.

Catégories de méthodes et de données in vitro

Il existe trois catégories de méthodes et de données *in vitro* qui peuvent être utilisées aux fins de l'enregistrement d'une substance au titre du règlement REACH.

(i) Méthodes *in vitro* validées

Une fois scientifiquement validées selon les principes de validation homologués au niveau

international, les méthodes *in vitro* sont généralement inscrites dans le règlement sur les méthodes d'essai et/ou dans les lignes directrices d'essai de l'OCDE, et peuvent remplacer en tout ou en partie un essai *in vivo*, en fonction de la finalité pour laquelle la méthode a été validée et adoptée.

Certaines méthodes d'essai *in vitro* font partie des informations standard requises pour différentes quantités (par exemples essais *in vitro* pour l'irritation cutanée et oculaire, la sensibilisation cutanée, essais *in vitro* pour évaluer la mutagénicité). Il s'agit de méthodes validées dont il a été démontré qu'elles sont adéquates et adaptées pour fournir des informations aux fins de la classification et de l'étiquetage, et/ou de l'évaluation des risques.

(ii) Méthodes *in vitro* prévalidées

Les essais *in vitro* qui satisfont aux critères de prévalidation homologués au niveau international peuvent également être utilisés au titre du règlement REACH lorsque les résultats de ces essais indiquent une propriété dangereuse particulière. Toutefois, si les résultats des méthodes prévalidées n'indiquent aucune propriété dangereuse (résultats négatifs), ceux-ci doivent être confirmés à l'aide de l'essai pertinent visé aux annexes VII à X pour l'effet correspondant (annexe XI, section 1.4). Les résultats peuvent aussi être intégrés dans une approche des éléments de preuve.

Lorsque des données issues de méthodes *in vitro* prévalidées sont utilisées, les critères du CEVMA pour le lancement de la phase de prévalidation, notamment la preuve de la reproductibilité de la méthode, sa pertinence mécanistique et sa capacité de prévision, doivent être fournis dans le dossier d'enregistrement.

(iii) Méthodes *in vitro* non prévalidées

En outre, des méthodes prévalidées et d'autres données *in vitro* (non prévalidées) peuvent être utilisées pour rassembler des informations afin de disposer de données supplémentaires aux fins de l'évaluation et de l'interprétation de données *in vivo* ou *in vitro*, dans le cadre du mécanisme d'action (par exemple données cinétiques *in vitro*, toxicogénomique, métabolomique) et pour soutenir l'adaptation du régime d'essai standard, tel que spécifié à l'annexe XI (utilisation de données existantes, références croisées et regroupement de substances chimiques et/ou éléments de preuve).

Vous devez toujours définir la finalité de l'utilisation de telles méthodes à l'aide d'arguments scientifiques clairs et bien documentés. Le cas échéant (par exemple pour les méthodes prévalidées utilisées en tant que preuves à l'appui), les critères utilisés pour évaluer l'adéquation doivent être fournis.

Quand utiliser les essais *in vitro*?

Conformément à l'article 13, paragraphes 1 et 3, les essais *in vitro* peuvent être utilisés pour produire des informations sur les propriétés intrinsèques d'une substance avant d'envisager un essai *in vivo* sur des animaux. En outre, l'annexe XI, section 1.2, du règlement REACH mentionne que les «*méthodes d'essai nouvellement mises au point, mais ne figurant pas encore parmi les méthodes visées à l'article 13, paragraphe 3*», et qui peuvent encore être au stade de prévalidation, peuvent être envisagées dans une approche des éléments de preuve.

Les annexes du règlement REACH ont été modifiées en faveur de méthodes d'essai alternatives, notamment les méthodes *in vitro*. Elles sont entrées en vigueur en deux phases: tout d'abord pour l'irritation cutanée et oculaire et la toxicité cutanée aiguë, et ensuite pour la sensibilisation cutanée.

Les nouvelles exigences relatives à la corrosion/l'irritation cutanée, les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire et la sensibilisation cutanée font des méthodes alternatives aux essais sur les animaux les méthodes par défaut, tandis qu'une autre modification offre de

nouvelles possibilités d'adaptation en ce qui concerne la toxicité cutanée aiguë. Dans la plupart des cas, les informations requises pour la classification ou l'évaluation des risques d'une substance seront désormais uniquement obtenues grâce à des études *in vitro*.

Les données *in vitro* peuvent dès lors être utilisés pour remplacer en tout ou en partie les informations qui auraient autrement dû être produites avec des données *in vivo*. Toutefois, les données *in vitro*, notamment celles produites à l'aide de méthodes ne respectant pas les critères de validation internationalement reconnus (pertinence et adéquation) pour un effet spécifique, doivent également être prises en compte et présentées dans le dossier d'enregistrement dans le cadre de la collecte de toutes les informations disponibles et utilisées dans l'approche des éléments de preuve (annexe XI, section 1.2) ou le regroupement de substances (annexe XI, section 1.5).

Comment utiliser les essais *in vitro*?

Évaluer et communiquer la pertinence et l'adéquation

Avant de soumettre une méthode d'essai *in vitro* validée dans votre dossier d'enregistrement, vous devez évaluer les critères de qualité pour l'effet correspondant et les indiquer dans la fiche d'étude IUCLID concernée. Si la méthode est reprise dans le règlement de l'UE sur les méthodes d'essai ou dans les lignes directrices d'essai de l'OCDE, le caractère approprié de son utilisation pour un effet spécifique a été évalué au niveau international et la méthode peut être utilisée pour remplacer en tout ou en partie les essais sur les animaux.

Vous devez tenir compte de toute limitation décrite dans le protocole des méthodes d'essai ou dans les documents d'orientation techniques. Certaines méthodes *in vitro* conviennent par exemple uniquement pour la prévision de résultats positifs (indication d'une propriété dangereuse) mais non de résultats négatifs.

Vous devez également vérifier que votre substance peut être testée à l'aide du modèle *in vitro* choisi, le domaine d'applicabilité de l'essai pouvant être limité.

Si vous désirez utiliser des méthodes *in vitro* prévalidées pour satisfaire aux exigences d'information du règlement REACH, vous devez remplir les conditions visées à l'annexe XI, section 1.4, et évaluer le caractère approprié de la méthode à l'une des critères du CEVMA avant de communiquer les résultats dans le dossier IUCLID. Si vous souhaitez utiliser une autre méthode *in vitro* dans le cadre d'une approche des éléments de preuve, vous devez au préalable évaluer la qualité de la méthode et les normes de qualité (reproductibilité des résultats de l'essai) avant d'inclure vos considérations au sein de la fiche d'étude dans le dossier IUCLID.

Utilisation pour la classification et l'étiquetage, et/ou pour l'évaluation des risques

Seules les méthodes *in vitro* validées et prévalidées peuvent être utilisées dans des conditions spécifiques aux fins de la classification et de l'étiquetage et/ou de l'évaluation des risques. Si vous utilisez une méthode *in vitro* validée reprise aux annexes VII à X ou une méthode d'essai prévalidée indiquant les propriétés dangereuses d'une substance, les résultats peuvent être considérés comme adéquats aux fins de la classification et de l'étiquetage et/ou de l'évaluation des risques. D'autres données *in vitro* peuvent être utilisées dans le cadre de l'approche des éléments de preuve afin d'appuyer la prise de décisions.

En ce qui concerne les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire (annexe VII, section 8.2), vous devez recueillir ou produire des informations aux fins de la classification et de l'évaluation des risques d'une substance à l'aide d'études *in vitro*. Dans certains cas, des combinaisons d'études *in vitro* peuvent être utilisées et suffire. Dans d'autres, lorsqu'il n'est pas possible de formuler des conclusions relatives à la classification et à l'étiquetage, il peut s'avérer nécessaire de réaliser des études *in vivo* afin de satisfaire aux exigences d'information de l'annexe VIII, section 8.2, colonne 2. Le même principe s'applique à la propriété «corrosion cutanée/irritation

cutanée».

En ce qui concerne la sensibilisation cutanée (annexe VII, section 8.3) et en raison des modifications apportées aux annexes du règlement REACH, si aucune conclusion ne peut être formulée à l'issue des essais **ou** si les méthodes d'essai *in vitro/in chemico* ne s'appliquent pas à la substance (voir le scénario 2), vous pouvez alors être autorisé à réaliser l'essai *in vivo* (annexe VII, section 8.3.2).

Recommandations

- 1 Les données produites à l'aide de méthodes d'essai *in vitro* (validées et prévalidées) peuvent être utilisées au titre du règlement REACH à condition que les informations relatives au point critique d'évaluation soient suffisantes pour la classification et l'étiquetage et/ou l'évaluation des risques.
- 2 Les technologies *in vitro* avancées peuvent fournir de précieuses informations sur le mode d'action de la substance et s'intégrer dans une justification de référence croisée et de catégorie.
- 3 Les données *in vitro* produites à l'aide de méthodes prévalidées ou non prévalidées ne peuvent être utilisées qu'à titre d'informations justificatives (par exemple, dans le cadre d'une justification par éléments de preuve).
- 4 Vous devez toujours communiquer les résultats de manière claire et détaillée, en expliquant les conditions d'essai et l'interprétation de l'utilité des résultats dans votre dossier d'enregistrement. Cela est nécessaire si l'étude est utilisée comme étude clé ou dans le cadre d'une approche des éléments de preuve.
- 5 Les limites de la méthode doivent être clairement mentionnées; par exemple, les méthodes d'essai *in vitro* ne peuvent pas répliquer tous les processus métaboliques appropriés à la toxicité chimique qui se produit *in vivo*.
- 6 Les conditions définies à l'annexe XI, section 1.4, du règlement REACH doivent être respectées.

Expertise nécessaire

Expertise administrative	Si les résultats d'un essai, y compris les notes de Klimisch pertinentes, peuvent être utilisés directement dans le dossier d'enregistrement.
Expertise scientifique	S'il convient d'interpréter les résultats ou de leur attribuer une note selon la cotation de Klimisch afin de déterminer une valeur pertinente pour la suite de l'évaluation.
Expertise scientifique avancée	Si plusieurs sources d'éléments probants, par exemple des données expérimentales, peuvent être utilisées en tant qu'alternatives aux essais standard; élaborer l'approche des éléments de preuve et garantir une description appropriée et fiable; évaluer les conditions de l'annexe XI, section 1.4.

Conseils supplémentaires

Comment indiquer les méthodes in vitro dans IUCLID en fonction de leur statut de validation⁸

Lorsque vous utilisez des résultats issus d'une méthode *in vitro* validée dans votre dossier d'enregistrement pour satisfaire aux exigences de REACH, vous devez fournir le résumé d'étude consistant ou le résumé d'étude dans votre dossier d'enregistrement IUCLID. Vous devrez fournir une description suffisante des conditions de l'essai, des résultats et de leur interprétation aux fins de la prise de décisions concernant la classification et l'étiquetage et/ou l'évaluation des risques.

Si vous communiquez les résultats issus d'une méthode *in vitro* prévalidée en tant qu'étude clé dans le but de satisfaire aux exigences en matière de données pour un effet spécifique, la pertinence de la méthode doit être clairement établie. Outre les exigences relatives aux résumés d'étude consistants, vous devez inclure des documents justificatifs démontrant que la méthode répond aux critères d'adéquation conformément aux critères du CEVMA dans le dossier d'enregistrement, afin d'évaluer le caractère approprié de la méthode et son acceptation éventuelle à des fins de classification et d'étiquetage et/ou d'évaluation des risques.

Veillez noter que si les résultats de ces méthodes n'indiquent aucune propriété dangereuse pour l'effet spécifique examiné, vous devez réaliser l'essai requis pour confirmer les résultats négatifs, à moins que l'essai ne puisse être omis conformément à d'autres règles spécifiques et générales relatives à l'adaptation des exigences en matière d'informations standard.

Si vous soumettez les résultats d'une méthode *in vitro* prévalidée ou non prévalidée en tant qu'études à l'appui ou dans le cadre d'une approche des éléments de preuve ou en tant qu'études non prises en compte, vous devez le mentionner clairement en fournissant la justification appropriée et bien documentée dans votre dossier d'enregistrement, en utilisant les champs IUCLID pertinents de la fiche d'étude.

Si des informations *in vitro* sont utilisées dans le contexte d'une approche des éléments de preuve, des détails sur la méthodes doivent être inclus dans le résumé d'étude consistant au format IUCLID. La pertinence des résultats des études par rapport aux conclusions formulées à partir de l'ensemble des données doit être expliquée en détail. En outre, si certaines études sont erronées mais présentent des résultats critiques, vous devez également préparer des résumés d'étude consistants soulignant les faiblesses des études.

Celles-ci peuvent être signalées comme «disregarded due to major methodological deficiencies» dans le champ «Adequacy of study» dans IUCLID.

Comment déclarer l'utilisation de données in vitro pour satisfaire à une exigence standard en matière d'information dans IUCLID

Lorsque vous déclarez des résultats dans votre dossier d'enregistrement IUCLID, vous devez fournir une justification concernant l'adaptation du régime d'essai standard.

Scénario 1: Vous disposez d'information in vitro lorsque les résultats in vitro sont devenus l'exigence standard.

En ce qui concerne la sensibilisation cutanée, il est prévu que les méthodes *in chemico/in vitro* deviennent l'exigence standard en matière d'information d'ici fin 2016 (annexe VII, section 8.3.1) et il pourra alors être possible de déterminer le potentiel de sensibilisation

⁸ [Guide pratique «Comment déclarer les résumés d'étude consistants», manuel «How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Comment préparer un dossier d'enregistrement et un dossier RDAPP) et système d'aide de IUCLID, accessible en pressant la touche F1 lorsque vous vous trouvez dans l'[applicaiton IUCLID](#).

cutanée d'une substance dans le cadre d'une stratégie d'essai en utilisant une série de méthodes *in chemico/in vitro*.

Des informations portant sur les trois événements clés de la sensibilisation cutanée doivent être fournies, à moins qu'une moindre quantité d'informations permette déjà la classification correcte de la substance, c'est-à-dire de déterminer si elle est un sensibilisant cutané ou non. Si la substance est un sensibilisant cutané, il convient d'évaluer le pouvoir de sensibilisation cutanée et d'établir une distinction entre les sous-catégories 1A et 1B.

Dans votre dossier d'enregistrement, vous devez communiquer les résultats *in chemico/in vitro* en tant qu'éléments de preuve, accompagnés de la justification appropriée.

Vous devez créer une fiche d'étude distincte pour chacune des méthodes *in chemico/in vitro* adoptées afin de parvenir à la conclusion finale concernant la classification de votre substance: vous devrez peut-être créer de une à trois fiches d'étude distinctes, si vous pouvez établir une classification après le premier ou le deuxième essai.

Ensuite, pour chaque élément de preuve disponible, vous devrez remplir le champ «Adequacy of study» pour chaque fiche d'étude en sélectionnant «weight of evidence» ou «supporting study» dans la liste déroulante (voir chapitre 4.1). N'oubliez pas qu'il ne suffit pas de soumettre uniquement des études justificatives pour un effet.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le chapitre 9.7.2 du manuel «[How to prepare registration and PPORD dossiers](#)» (Comment préparer un dossier d'enregistrement et un dossier RDAPP).

Contrôle du caractère complet (aspect technique)

Toutes les études signalées en tant que «key study» et «weight of evidence» sont soumises à un [contrôle du caractère complet](#), qui constitue une étape obligatoire pour pouvoir soumettre votre dossier d'enregistrement.

Scénario 2: vous disposez d'information *in vivo* lorsque les résultats *in vitro* sont devenus l'exigence standard

En raison des modifications apportées aux annexes du règlement REACH, certains essais *in vivo* ne constituent plus l'exigence d'information par défaut pour certains effets (par exemple pour l'irritation oculaire ou l'irritation cutanée).

Si seuls des essais *in vivo* sont disponibles (par exemple parce que la substance ne relève pas du domaine d'applicabilité de l'essai *in vitro*), vous pouvez soumettre l'étude *in vivo*, mais vous devez tout de même fournir une déclaration de dispense de l'exigence *in vitro* (c'est-à-dire une justification de l'adaptation). Veuillez noter qu'une déclaration de dispense standard est disponible dans IUCLID.

Dans la première fiche d'étude (*in vitro*), vous devez indiquer que vous êtes dispensé de l'essai *in vitro*, conformément à la règle (spécifique ou générale) que vous souhaitez appliquer, en choisissant l'entrée appropriée dans la liste déroulante du champ «Justification for data waiving», car vous disposez déjà d'informations *in vivo*.

Données administratives	
Effet	Irritation cutanée: <i>in vitro/ex vivo</i>
Dispense de données	L'étude n'est pas scientifiquement nécessaire/d'autres informations sont disponibles
Justification de la dispense de données	Sélectionnez la justification adéquate: Il n'est pas nécessaire de réaliser une étude <i>in vitro</i> concernant l'irritation cutanée car des données adéquates provenant d'une étude <i>in vivo</i> sur l'irritation cutanée sont disponibles.
Références croisées	<Lien vers la section 7.3.1 de la fiche d'étude (étude clé ou éléments de preuve) pour l'irritation cutanée: <i>in vivo</i> .>

Remarque: Vous pouvez également vous justifier en indiquant que les méthodes *in vitro* ne conviennent pas pour votre substance, le cas échéant.

Dans la deuxième fiche d'étude (*in vivo*), vous devez ensuite soumettre l'ensemble des informations du résumé d'étude consistant en remplissant les champs appropriés.

En ce qui concerne l'irritation cutanée ou oculaire (annexe VII, sections 8.1 et 8.2), si vous ne pouvez pas formuler de conclusion sur la classification et l'étiquetage, il peut être nécessaire de réaliser des études *in vivo*. Vous devez soumettre une fiche d'étude pour une étude *in vivo* ainsi que les résultats des études *in vitro* (avec la justification «cannot be used for classification»).

4.4 Références croisées et catégories

Que sont les références croisées et les catégories?

Dans le règlement REACH, les références croisées représentent une technique permettant de prédire des informations au sujet d'un effet d'une substance (substance cible) en utilisant des données relatives au même effet d'une ou de plusieurs autres substances [substance(s) source(s)]. Afin de tenir compte de la complexité de chaque effet, il convient de préciser la façon dont la référence croisée traite l'effet ou la propriété examinée.

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. Le terme «approche analogue» est utilisé lorsque l'approche des références croisées est employée pour un petit nombre de substances présentant une structure similaire. Au vu du nombre peu élevé de substances, les tendances peuvent ne pas être apparentes. En raison de leur similarité structurelle, une propriété toxicologique d'une substance (la source) est utilisée pour prédire la même propriété d'une autre substance (la cible) dans le but de satisfaire à une exigence d'information de REACH.

Par conséquent, il est généralement important de disposer au minimum d'une étude acceptable de bonne qualité pour l'effet ou la propriété examinée(e). Si plusieurs analogues présentant des données adaptées sont disponibles, une approche du scénario le plus défavorable peut être utilisée à des fins de prévision. Dans ce cas, l'évaluation de la référence croisée est réalisée pour chaque paire de substances sources et cibles, afin de justifier le scénario le plus défavorable.

Une «approche par catégories» est utilisée lorsque la méthode des références croisées est employée pour plusieurs substances regroupées sur la base de leur similarité structurelle et des différences autorisées entre les substances. En raison de la similarité structurelle, les résultats seront similaires ou suivront un schéma régulier. La base d'une prévision au sein du groupe pour la substance cible doit être explicite (par exemple une approche du «scénario le plus défavorable» ou une analyse des tendances).

Veillez noter que conformément au règlement REACH, la similarité structurelle seule n'est pas considérée comme suffisante pour justifier la possibilité de prévoir la ou les propriétés de la substance cible à l'aide de la méthode des références croisées. Il convient également d'expliquer les différences au niveau de la structure, c'est-à-dire la raison pour laquelle les différences structurelles, ou les variations au sein du groupe, ne sont pas considérées comme affectant la propriété faisant l'objet de la prévision.

Le [cadre d'évaluation des références croisées](#) (RAAF) peut vous aider à évaluer votre référence croisée et, le cas échéant, à l'améliorer. L'ECHA a développé le cadre d'évaluation des références croisées sur la base des types d'approche des références croisées les plus fréquents. Ceux-ci prennent la forme de scénarios. Chaque scénario est caractérisé par un certain nombre de considérations scientifiques, qui sont essentielles pour évaluer la référence croisée. Elles sont appelées «éléments d'évaluation» et incluent un ordre logique de questions et de résultats possibles (appelés «options d'évaluation») ainsi que des exemples.

Répondre à ces questions peut vous aider à déterminer le niveau de confiance à accorder à l'approche des références croisées ainsi que son niveau d'acceptabilité global. Le RAAF a été développé pour les substances monoconstituant et la toxicité pour la santé humaine. Toutefois, les principes qu'il contient peuvent également s'appliquer par analogie à des effets environnementaux ainsi qu'aux substances multiconstituant et UVCB.

Similarité des substances

Vous devez établir la base du regroupement des substances (en termes de similarité) en utilisant les règles spécifiées à l'annexe XI, section 1.5, et précisées dans le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.6: R\(Q\)SA et regroupement de substances chimiques](#).

La définition de l'approche par catégories n'exclut pas l'approche analogue lorsque, dans sa forme la plus simple, elle inclut une substance source et une substance cible. Toutefois, la justification de la catégorie est considérée comme plus forte lorsque davantage d'analogues sont recueillis, que l'on dispose de données suffisantes pour indiquer que les membres de la catégorie sont suffisamment similaires ou montrent un profil cohérent de (non-)toxicité.

Ces similarités peuvent être dues à un certain nombre de facteurs:

- (i) un groupe fonctionnel commun;
- (ii) les précurseurs ou des produits de dégradation communs;
- (iii) un profil constant de la variation de la puissance;
- (iv) des constituants communs ou une classe chimique commune.

Ces règles de «similarité» peuvent être utilisées individuellement. Cependant, si la catégorie (et la similarité) peut être justifiée sur plus d'une base, par exemple seule une longueur de chaîne en tant que différence «autorisée» et une voie métabolique commune, cela peut renforcer la confiance à l'égard de la catégorie.

L'hypothèse doit tenir compte à la fois des voies d'exposition et de la durée des effets.

Quand utiliser les références croisées et les catégories?

Lorsque vous identifiez une lacune dans vos données et qu'il existe des essais existants sur des substances analogues, vous devez envisager l'utilisation des références croisées pour prévoir les propriétés intrinsèques de votre substance enregistrée, sur la base des règles de «similarité». Des substances analogues peuvent également être identifiées à partir d'évaluations internationales (par exemple les catégories HPV de l'OCDE) ou grâce à l'utilisation d'outils d'experts tels que la [boîte à outils ROSA de l'OCDE](#).

S'il s'avère nécessaire de confirmer ou de renforcer une approche potentielle de regroupement et de références croisées, vous pouvez envisager de réaliser ou de proposer des essais pour appuyer la catégorie.

Comment utiliser les références croisées et les catégories?

Pour développer une approche de regroupement et de références croisées, vous devez suivre les étapes décrites dans le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.6: R\(Q\)SA et regroupement de substances chimiques](#). Vous pouvez également consulter le [document d'orientation de l'OCDE sur le regroupement des substances](#).

Comment caractériser le regroupement et les références croisées entre substances?

Vous devez évaluer la similarité structurelle des substances cibles et sources ainsi que l'impact des différences structurelles entre ces substances sur les effets examinés.

Les informations toxicocinétiques sur les substances examinées, notamment les informations sur le devenir métabolique, peuvent considérablement renforcer la solidité de l'hypothèse de références croisées. Avoir une idée précise du profil physicochimique des substances sources et cibles aide à établir des références croisées.

Une définition de regroupement/catégorie doit expliquer les similarités chimiques et les tendances des propriétés et/ou les activités qui lient les membres de la catégorie les uns avec

les autres. Vous devez connaître les limites (c'est-à-dire le domaine d'applicabilité) et la relation structurelle entre les membres de la catégorie et définir des critères clairs pour l'appartenance à la catégorie. Vous devez décrire toutes les substances sources et cibles, de la manière la plus détaillée possible, y compris les identifiants, les profils de pureté/d'impureté et leur impact sur les effets examinés.

La justification fournie doit expliquer scientifiquement la raison pour laquelle il est possible d'établir une référence croisée. Si la référence croisée ne contient pas suffisamment d'informations pertinentes et fiables au sujet des substances sources et cibles afin d'étayer l'hypothèse de références croisées, il peut être nécessaire de réaliser ou de proposer un nouvel essai afin de renforcer la justification. Celle-ci doit également traiter des différences structurelles entre les substances afin de démontrer que les différences autorisées ne modifient pas sensiblement la toxicité prévue.

Enfin, vous devez construire une matrice des données disponibles organisée dans un ordre approprié, qui doit refléter toute tendance ou progression constatée au sein du groupe. La matrice doit indiquer si des données sont disponibles et s'il existe des résultats d'essai clés fiables.

Veillez consulter les pages web de l'ECHA sur [le regroupement des substances et les références croisées](#) qui présentent le RAAF, un exemple et des documents connexes. Envisagez d'utiliser le document RAAF pour évaluer votre référence croisée.

L'application [boîte à outils ROSA de l'OCDE](#) peut être utilisée pour évaluer la cohérence de la catégorie en utilisant un certain nombre de critères de profil (connaissances présentant un codage informatique, généralement sous la forme d'une arborescence). Ces critères comprennent:

- la catégorisation prédéfinie des substances (telle que définie par l'Agence pour la protection de l'environnement des États-Unis ou les documents de catégorie de l'OCDE);
- les critères de profil empiriques (structuraux) tels que les groupes fonctionnels organiques;
- la similarité structurelle, spécifique à un effet (par exemple pour l'irritation/la corrosion cutanée/oculaire, la mutagénicité *in vitro*, etc.);
- les critères de profil mécanistiques (par exemple liaison à l'ADN, liaison à une protéine) et toxicologiques.

La prévision par référence croisée est-elle appropriée aux fins de la classification et de l'étiquetage et/ou de l'évaluation des risques?

Pour être adéquate, la prévision par référence croisée doit convenir pour la classification et l'étiquetage et/ou pour l'évaluation des risques. Par exemple, la sélection des substances sources ou des études sources doit être objective, de manière à ne pas sous-estimer le danger. L'adéquation de la prévision aux fins de la classification et de l'étiquetage et/ou de l'évaluation des risques au titre de REACH peut être différente de celle nécessaire dans d'autres contextes comme le développement du produit ou la classification des dangers. Dans un tel cas, des informations supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires pour confirmer que la prévision produite est adéquate dans un contexte réglementaire. La façon dont la prévision traite chaque effet examiné en tenant compte des différents niveaux de complexité (paramètres clés, cibles biologiques, par exemple) de chaque effet doit être clairement présentée. Il vous faudra peut-être également examiner si la prévision permet de formuler une conclusion conformément aux critères utilisés aux fins de la classification, par exemple si la prévision traite les types d'effet et la relation dose-réponse. En outre, d'autres propriétés dangereuses d'une substance

partiellement ou non couvertes par les exigences en matière d'informations standard (par exemple l'immunotoxicité) peuvent aussi être pertinentes pour la compréhension des dangers et des risques d'une substance.

Quand une approche de regroupement et de références croisées est-elle correctement documentée?

Il est essentiel de présenter clairement la justification de la référence croisée. Une référence croisée doit inclure une identification de substance satisfaisante de toutes les substances sources et cibles, y compris des constituants, et les profils de pureté/d'impureté. La documentation doit également contenir une description détaillée de l'hypothèse de regroupement et des références croisées, y compris les considérations toxicocinétiques lorsqu'elles sont utilisées pour des effets toxicologiques. La justification de la référence croisée doit inclure une comparaison des données expérimentales pour les substances sources et cibles et une matrice de données claire, soulignant toutes les tendances parmi les données. Il est important de bien documenter une référence croisée pour permettre une évaluation appropriée par un évaluateur.

Outre une documentation appropriée, la consistance d'une catégorie ou des références croisées provenant d'un analogue dépend de la validité de l'hypothèse et de sa base scientifique, ainsi que des preuves produites.

Vous trouverez des conseils sur la documentation dans le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.6](#): R(Q)SA et regroupement de substances chimiques.

Caractérisation de la substance

Il est essentiel de bien définir les structures chimiques et les profils de pureté de toutes les substances utilisées dans l'approche des références croisées étant donné que des différences au niveau des impuretés ou de la stéréochimie peuvent affecter l'activité et les propriétés chimiques. La description détaillée de la composition des substances sources et cibles permet une meilleure utilisation des données disponibles. Le [Guide pour l'identification et la désignation des substances dans le cadre de REACH](#) est recommandé pour toutes les substances utilisées dans les références croisées. Les substances UVCB doivent également être clairement caractérisées.

Comment utiliser des données in vitro dans le cadre des références croisées et des catégories?

Les données produites à l'aide d'essais *in vitro* peuvent être utilisées pour établir des liens entre les substances sources et cibles, le cas échéant. Des données *in vitro* ou *ex vivo* peuvent clarifier des considérations mécanistiques (similarité toxicodynamique) et renforcer la solidité de l'hypothèse de références croisées dans le contexte de métabolites communs à des substances similaires ou de l'ADME en général (similarité toxicocinétique).

En outre, des données *in vitro* peuvent aussi être utilisées pour démontrer la valeur biologique de la «terminologie mécanistique» utilisée dans les modèles R(Q)SA, par exemple pour définir le domaine d'applicabilité d'un groupe de substances.

Expertise nécessaire

Expertise scientifique avancée

Si des données expérimentales provenant d'une ou de plusieurs substances analogues (références croisées/regroupement) peuvent être utilisées en tant qu'alternatives aux essais standard; élaborer l'approche des références croisées/catégories

et garantir une description appropriée et fiable; évaluer les conditions de l'annexe XI, section 1.5.

L'utilisation de ces données, leur justification ou leur description fiable sont soumises à des règles très spécifiques.

Conseils supplémentaires

- 1** Vous devez étayer toute affirmation à l'aide de données justificatives. Le dossier d'enregistrement doit toujours contenir des éléments de preuve, sous forme de résumé d'étude consistant, présentés individuellement dans une fiche d'étude. Par conséquent, une simple référence à d'autres évaluations (par exemple dans d'autres dossiers d'enregistrement, sur d'autres site web ou réalisées au titre d'autres cadres législatifs) ne sera pas acceptée par l'ECHA. Des rapports ou d'autres informations justificatives peuvent être joints au dossier.
- 2** Pour être acceptable, une justification de références croisées doit normalement reposer sur plusieurs sources d'éléments de preuve. Les différentes voies d'exposition et formes de la substance doivent également être prises en compte. La prise en compte des informations issues des études sur la toxicocinétique peut renforcer la solidité de l'hypothèse de références croisées.
- 3** La documentation doit détailler les effets dangereux couverts par les références croisées, et la substance chimique source utilisée pour les références croisées doit être identifiée. Il est également important que la note de fiabilité reflète les *hypothèses* de similarité. Par conséquent, une note de 1 selon le système de cotation de Klimisch (fiable sans restriction) ne doit normalement pas être utilisée pour des résultats dérivés de références croisées.
- 4** Une comparaison des données expérimentales relatives aux effets dangereux pour tous les membres de la catégorie (également présentée dans une matrice de données tabulaire) est recommandée, idéalement en mettant l'accent sur les tendances au sein de la catégorie.
- 5** Dans IUCLID, vous devez préciser dans chaque fiche d'étude si l'identité de la substance d'essai diffère de celle définie à la section 1 du dossier (c'est-à-dire la substance enregistrée). En outre, des instructions sur la façon de déclarer les références croisées dans IUCLID sont fournies dans le [manuel «How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Comment préparer un dossier d'enregistrement et un dossier RDAPP).
- 6** L'établissement de références croisées à l'aide d'informations non encore produites au sujet d'une substance analogue (par exemple à la suite de la soumission d'une proposition d'essai) ne constitue pas une adaptation valide. Dans ce cas, il convient d'indiquer qu'une étude expérimentale est prévue et de mentionner la substance analogue pour laquelle l'essai est proposé.
- 7** Lorsque des substances ont été acceptées en tant que membres de catégories au titre d'autres programmes réglementaires (par exemple les catégories HPV de l'OCDE), vous devez y faire référence dans le dossier. Vous devez néanmoins inclure toutes les informations disponibles (y compris les informations qui deviennent disponibles après évaluation dans l'autre programme réglementaire) et réévaluer la validité de la catégorie à l'aune des exigences d'information du règlement REACH.

Liens utiles

Système de détection de méthodes d'essai alternatives ([TSAR](#)) de la DG GRC:

TSAR est un outil qui présente de manière transparente le statut de méthodes d'essai alternatives au cours de leur évolution, de protocoles purement scientifiques soumis pour prévalidation à leur utilisation active dans un contexte réglementaire.

Centre européen pour la validation de méthodes alternatives ([CEVMA](#))

[OCDE](#): Organisation fournissant des lignes directrices d'essai pour l'évaluation des substances chimiques

[Règlement sur les méthodes d'essai](#) [Règlement (CE) n° 440/2008 du Conseil]

Autres références sur le site web de l'ECHA

[How to prepare registration and PPORD dossiers \(Comment préparer un dossier d'enregistrement et un dossier RDAPP\)](#)

[Guide pratique «Comment utiliser et déclarer les R\(O\)SA»](#)

[Guide pratique pour les responsables de PME et les coordinateurs REACH](#)

[Guide de l'enregistrement](#)

[Guide sur le partage des données](#)

[Regroupement des substances et références croisées](#), notamment le RAAF

[Webinaires de l'ECHA](#) sur comment utiliser les données *in vitro*, les références croisées,... (2012, 2013, 2014, 2016)

AGENCE EUROPÉENNE DES PRODUITS CHIMIQUES
ANNANKATU 18, P.O. BOX 00
FI-00121 HELSINKI, FINLANDE
ECHA.EUROPA.EU