

Comment préparer des résumés  
toxicologiques dans IUCLID et comment  
établir les DNEL

**Guide pratique 14**

**ABC**



## AVIS JURIDIQUE

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

Version	Modifications
Version 1	Première édition – Juillet 2012

### Guide pratique 14:

#### Comment préparer des résumés toxicologiques dans IUCLID et comment établir les DNEL

**Référence:** ECHA-12-B-15-FR  
**ISBN-13:** 978-92-9217-735-5  
**ISSN:** 1831-6735  
**Date de publication:** Juillet 2012  
**Langue:** FR

© Agence européenne des produits chimiques, 2012

Page de couverture © Agence européenne des produits chimiques

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.

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 de communication de l'ECHA ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Ce document sera disponible dans les 22 langues suivantes:

*allemand, anglais, bulgare, danois, espagnol, estonien, finnois, français, grec, hongrois, italien, letton, lituanien, maltais, néerlandais, polonais, portugais, roumain, slovaque, slovène, suédois et tchèque.*

Si vous avez des questions ou des commentaires à propos de ce document, veuillez les communiquer au moyen du formulaire de demande d'informations (en citant la référence et la date de publication). Le formulaire de demande d'informations est disponible sur la page «Contacter l'ECHA» à l'adresse:  
[http://echa.europa.eu/about/contact\\_en.asp](http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp)

### 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

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>2. RÉSUMÉ DES EXIGENCES DE L'ANNEXE I DE REACH</b> .....	<b>9</b>
<b>3. SÉQUENCE DE TÂCHES</b> .....	<b>10</b>
<b>4. DES RÉSUMÉS D'ÉTUDE CONSISTANTS AU RÉSUMÉ D'EFFET</b> .....	<b>12</b>
<b>4.1 Toxicocinétique, métabolisme et distribution (7.1)</b> .....	<b>12</b>
4.1.1 Brève description des informations clés .....	12
4.1.2 Valeurs clés pour l'évaluation de la sécurité chimique.....	13
4.1.2.1 Potentiel de bioaccumulation.....	13
4.1.2.2 Taux d'absorption.....	13
4.1.3 Discussion .....	13
<b>4.2 Toxicité aiguë (7.2)</b> .....	<b>13</b>
4.2.1 Conclusion relative aux effets.....	14
4.2.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant) .....	15
4.2.3 Justification de la sélection .....	16
4.2.4 Niveau d'effet .....	16
4.2.5 Qualité de l'ensemble de la base de données .....	16
4.2.6 Brève description des informations clés.....	16
4.2.7 Discussion .....	16
4.2.8 Justification de la classification ou de la non classification.....	17
<b>4.3 Irritation/corrosion (7.3)</b> .....	<b>17</b>
4.3.1 Conclusion relative aux effets.....	19
4.3.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant) .....	19
4.3.3 Justification de la sélection .....	20
4.3.4 Niveau d'effet .....	20
4.3.5 Brève description des informations clés.....	20
4.3.6 Discussion .....	20
4.3.7 Justification de la classification ou de la non classification.....	20
<b>4.4 Sensibilisation (7.4)</b> .....	<b>21</b>
4.4.1 Conclusion relative aux effets.....	22
4.4.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant) .....	22
4.4.3 Justification de la sélection .....	23
4.4.4 Brève description des informations clés.....	23
4.4.5 Discussion .....	23
4.4.6 Justification de la classification ou de la non classification.....	23
<b>4.5 Toxicité par administration répétée (7.5)</b> .....	<b>23</b>
4.5.1 Conclusion relative aux effets.....	24
4.5.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant) .....	25
4.5.3 Justification de la sélection .....	25
4.5.4 Niveau d'effet .....	26

4.5.5 Type d'essai.....	26
4.5.6 Espèce .....	27
4.5.7 Qualité de l'ensemble de la base de données .....	27
4.5.8 Organe cible .....	27
4.5.9 Brève description des informations clés.....	27
4.5.10 Discussion .....	27
4.5.11 Justification de la classification ou de la non classification .....	28
<b>4.6 Toxicité génétique (7.6) .....</b>	<b>28</b>
4.6.1 Conclusion relative aux effets.....	29
4.6.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant).....	30
4.6.3 Justification de la sélection .....	31
4.6.4 Brève description des informations clés.....	31
4.6.5 Discussion .....	31
4.6.6 Justification de la classification ou de la non classification.....	31
<b>4.7 Cancérogénicité (7.7) .....</b>	<b>31</b>
4.7.1 Conclusion relative aux effets.....	32
4.7.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant).....	33
4.7.3 Justification de la sélection .....	33
4.7.4 Niveau d'effet .....	33
4.7.5 Type d'essai.....	34
4.7.6 Espèce .....	34
4.7.7 Qualité de l'ensemble de la base de données .....	34
4.7.8 Organe cible .....	34
4.7.9 Brève description des informations clés.....	34
4.7.10 Discussion .....	34
4.7.11 Justification de la classification ou de la non classification .....	34
<b>4.8 Toxicité pour la reproduction (7.8) .....</b>	<b>35</b>
4.8.1 Conclusion relative aux effets.....	35
4.8.2 Sélection de l'effet.....	36
4.8.3 Justification de la sélection .....	36
4.8.4 Niveau d'effet .....	36
4.8.5 Type d'essai.....	36
4.8.6 Espèce .....	36
4.8.7 Qualité de l'ensemble de la base de données .....	37
4.8.8 Brève description des informations clés.....	37
4.8.9 Discussion .....	37
4.8.10 Justification de la classification ou de la non-classification.....	37
<b>5. DES RÉSUMÉS DES EFFETS AU RÉSUMÉ DES INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES .....</b>	<b>38</b>
<b>5.1 Critère d'effet le plus sensible .....</b>	<b>39</b>
<b>5.2 Établissement de la DNEL .....</b>	<b>40</b>

5.2.1 Critères d'effet contribuant à l'établissement des DNEL .....	40
5.2.2 Aperçu des informations sur les DNEL devant être communiquées dans IUCLID .....	41
5.2.3 Méthode d'établissement de la DNEL.....	42
5.2.3.1 Point de départ du descripteur de dose .....	42
5.2.4 Communication des facteurs d'évaluation .....	43
<b>6. DU RÉSUMÉ TOXICOLOGIQUE À L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION ET DES RISQUES .....</b>	<b>47</b>
<b>6.1 Vue d'ensemble des types d'évaluation de la sécurité chimique .....</b>	<b>47</b>
<b>6.2 Aucune caractérisation des risques requise.....</b>	<b>48</b>
<b>6.3 Caractérisation quantitative des risques.....</b>	<b>48</b>
<b>6.4 Caractérisation semi-quantitative des risques .....</b>	<b>48</b>
<b>6.5 Caractérisation qualitative des risques .....</b>	<b>48</b>

## Table des figures

Figure 1: Séquence de tâches pour les résumés toxicologiques.....	10
Figure 2: Exemple tiré du résumé des effets de IUCLID pour la toxicocinétique .....	12
Figure 3: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la bioaccumulation.....	13
Figure 4: Exemple tiré d'un résumé des effets de IUCLID pour la toxicité aiguë .....	14
Figure 5: Conclusion relative aux effets de IUCLID pour la toxicité aiguë .....	15
Figure 6: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le niveau d'effet de la toxicité aiguë .....	16
Figure 7: Exemple tiré d'un résumé des effets de IUCLID pour l'irritation.....	18
Figure 8: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative aux effets.....	19
Figure 9: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le niveau d'effet de l'irritation/la corrosion cutanée/oculaire .....	20
Figure 10: Exemple établi sur la base du résumé des effets de IUCLID pour la sensibilisation cutanée .....	21
Figure 11: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative aux effets pour la sensibilisation.....	22
Figure 12: Exemple tiré d'un résumé des effets de IUCLID pour la toxicité par administration répétée .....	24
Figure 13: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative aux effets pour la toxicité par administration répétée.....	24
Figure 14: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le niveau d'effet de la toxicité par administration répétée .....	26
Figure 15: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le type d'essai pour la toxicité par administration répétée.....	26
Figure 16: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner l'espèce pour la toxicité par administration répétée .....	27
Figure 17: Exemple établi à partir d'un résumé des effets de IUCLID pour la toxicité génétique.....	28
Figure 18: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative aux effets pour la toxicité génétique .....	29
Figure 19: Exemple établi à partir d'un résumé des effets de IUCLID pour la cancérogénicité lorsqu'aucune étude n'est disponible .....	32

---

Figure 20: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative aux effets pour la cancérogénicité .....	32
Figure 21: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le niveau d'effet pour la cancérogénicité .....	33
Figure 22: Exemple tiré d'un résumé des effets de IUCLID pour la toxicité pour la reproduction .....	35
Figure 23: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative à l'évaluation des dangers .....	39
Figure 24: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le critère d'effet le plus sensible.....	40
Figure 25: Exemple tiré d'un résumé toxicologique de IUCLID («Toxicological information») pour l'établissement de la DNEL.....	42

## 1. INTRODUCTION

Afin de démontrer une utilisation en toute sécurité des substances, les déclarants doivent répondre aux exigences d'information telles que stipulées dans les articles 10 et 12 ainsi que dans les annexes I, VI, VII à X et XI du règlement REACH 1907/2006/CE.

Le présent document fournit des informations sur la manière de remplir les résumés toxicologiques dans la section 7 de IUCLID et sur la manière d'établir les DNEL. La DNEL (dose dérivée sans effet) est le niveau d'exposition au-dessus duquel les êtres humains ne doivent pas être exposés. Il existe deux niveaux de résumés toxicologiques contenus dans IUCLID:

- Résumés des critères d'effet individuels: Un résumé des effets de IUCLID (EPS) présente, pour un effet toxicologique, les informations qui ont été sélectionnées pour être reportées dans l'évaluation des dangers. Il est basé sur les résumés d'étude (consistants) communiqués pour cet effet (voir les sections 7.1 à 7.12).
- Résumé des informations toxicologiques: Le résumé des informations toxicologiques («Toxicological information» du résumé des effets de IUCLID) dans la section 7 intègre les résumés spécifiques aux effets et présente la conclusion de l'évaluation des dangers pour chaque groupe cible (travailleurs, population générale), voie d'exposition (orale, par inhalation, cutanée, oculaire) et type d'effet (à long terme ou à court terme, local ou systémique). La conclusion peut être exprimée sous forme de seuil quantitatif (par exemple, DNEL ou DMEL) ou sous forme d'indicateur qualitatif de danger.

Par ailleurs, le présent document explique également comment les conclusions de l'évaluation des dangers ont une incidence sur le champ d'application de l'évaluation de l'exposition et le type de caractérisation des risques.

Il convient de noter que le présent guide pratique ne couvre pas la préparation des résumés d'étude consistants et des résumés d'étude dans IUCLID. Pour plus d'informations, voir le guide pratique 3: Comment déclarer les résumés d'étude consistants.

Le présent guide pratique ne couvre pas les évaluations suivantes:

- l'établissement de la DNEL pour une exposition cutanée locale;
- l'établissement de la DMEL;
- la communication des données humaines et l'utilisation des données humaines pour les conclusions relatives aux effets;
- le résumé des effets pour la sensibilisation respiratoire;
- l'établissement des DNEL pour la toxicité systémique aiguë.

Pour des informations plus détaillées sur l'établissement de la DNEL, veuillez consulter le **«Guide sur les exigences d'information et l'évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.8: Caractérisation de la réponse à la dose/concentration pour la santé humaine»**.



## 2. RÉSUMÉ DES EXIGENCES DE L'ANNEXE I DE REACH

L'annexe I du règlement REACH définit comment l'évaluation des dangers pour la santé humaine doit être réalisée. Celle-ci comprend quatre étapes: 1) l'évaluation des données non humaines, 2) l'évaluation des données humaines, 3) la classification et l'étiquetage et 4) l'établissement de la ou des DNEL.

L'évaluation des données non humaines comprend:

- l'identification des dangers pour l'effet en cause, sur la base de toutes les données non humaines disponibles,
- l'établissement de la relation quantitative dose (concentration) - réponse (effet).

Quand il n'est pas possible d'établir la relation quantitative dose (concentration) - réponse (effet), il y a lieu d'inclure une évaluation qualitative.

Le choix de l'étude et du descripteur de dose qui doivent être reportés dans l'évaluation des dangers doit être basé sur les règles suivantes:

- L'étude ayant le descripteur de dose le plus faible doit être choisie. Cependant, plusieurs autres facteurs doivent être pris en compte, par exemple, la conduite de l'étude, le caractère approprié, la pertinence de l'espèce utilisée dans l'essai, la qualité des résultats, la validité de l'essai.
- Si l'étude ayant le descripteur de dose le plus faible n'est pas choisie, ceci doit être pleinement justifié.

Pour l'identification de la ou des DNEL, les éléments suivant doivent être pris en compte:

- La DNEL doit refléter la ou les voies probables, la durée et la fréquence de l'exposition.
- Pour certains critères d'effet (par exemple, la mutagénicité), les informations disponibles peuvent ne pas permettre l'établissement de la DNEL.
- Il peut être nécessaire – selon les utilisations identifiées (et l'exposition attendue) d'identifier différentes DNEL pour chaque population humaine pertinente.

Pour l'établissement des DNEL, les facteurs suivant doivent être pris en compte:

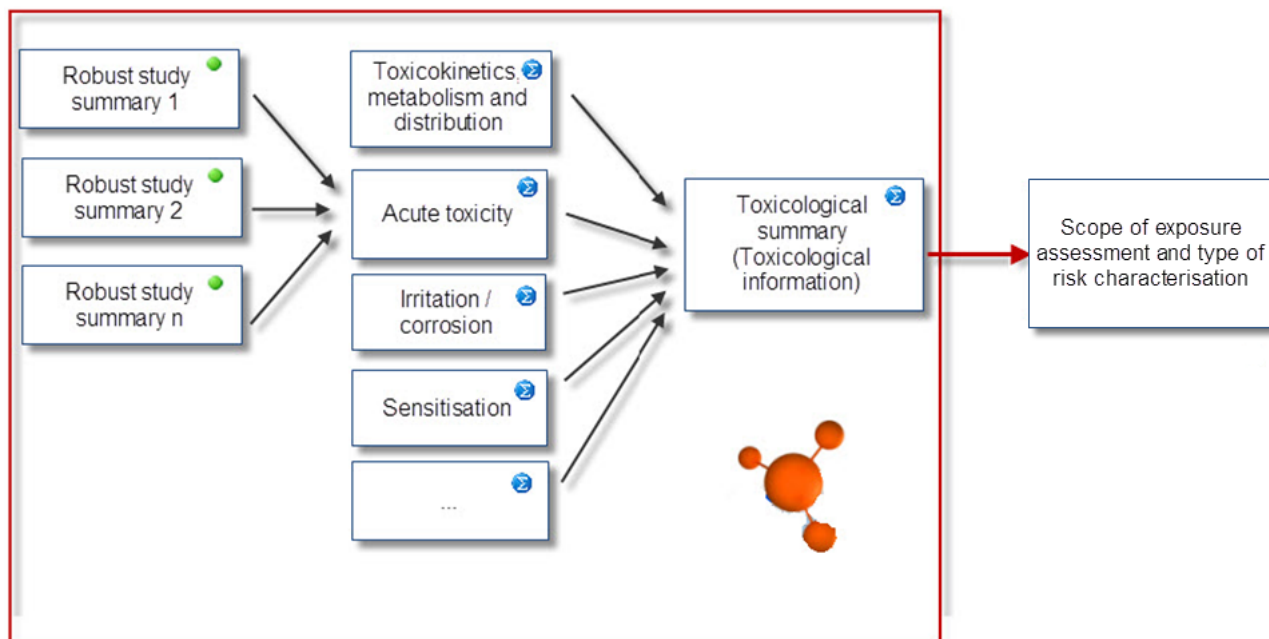
- L'incertitude due aux données expérimentales et à la variation intra- et interspécifique.
- La nature et la gravité des effets.
- La sensibilité de la population humaine à laquelle se rapportent les informations sur l'exposition.

S'il n'est pas possible d'établir une DNEL, cette impossibilité doit être clairement indiquée et dûment justifiée.

### 3. SÉQUENCE DE TÂCHES

La figure 1 présente la principale séquence de tâches depuis la communication des études disponibles effet par effet à l'établissement du résumé toxicologique dans IUCLID pour les substances en quantités égales ou supérieures à 10 tonnes par an, qui est ensuite reporté dans l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des risques.

**Figure 1: Séquence de tâches pour les résumés toxicologiques**



Robust study summary 1	Résumé d'étude consistant 1
Robust study summary 2	Résumé d'étude consistant 2
Robust study summary n	Résumé d'étude consistant n
Toxicokinetics, metabolism and distribution	Toxicocinétique, métabolisme et distribution
Acute toxicity	Toxicité aiguë
Irritation/corrosion	Irritation/corrosion
Sensitisation	Sensibilisation
Toxicological summary (Toxicological information)	Résumé toxicologique (informations toxicologiques)
Scope of exposure assessment and type of risk characterisation	Champ d'application de l'évaluation de l'exposition et type de caractérisation des risques

1. Le processus commence par la communication des résumés d'étude consistants dans les fiches d'étude des effets de IUCLID. Cette étape a été décrite dans le guide pratique 3: Comment déclarer les résumés d'étude consistants.
2. Ensuite, si possible, un résumé d'étude consistant (c'est-à-dire une fiche d'étude des effets de IUCLID) est choisi pour être utilisé comme référence dans le résumé des effets. Cependant, si nécessaire, tous les résumés d'étude consistants pour un effet spécifique peuvent être pris en compte et cités en référence dans le résumé des effets. Le résumé des effets doit également comprendre une évaluation de l'ensemble de la base de données, une discussion sur les résultats et les raisons justifiant la classification/non classification.
3. Enfin, les informations provenant de tous les résumés d'effet sont rassemblées dans le résumé toxicologique (global). Les conclusions sur les dangers sont dressées, y compris

l'établissement de la DNEL ou de la DMEL ou bien les conclusions qualitatives sur les dangers. En fonction des conclusions sur les dangers, le champ d'application de l'évaluation de l'exposition et le type de caractérisation des risques sont déterminés.

## 4. DES RÉSUMÉS D'ÉTUDE CONSISTANTS AU RÉSUMÉ D'EFFET

Les sections suivantes expliquent au déclarant comment compléter les champs relatifs à chaque résumé des effets toxicologiques qui peut être utilisé pour établir des conclusions sur les dangers.

### 4.1 Toxicocinétique, métabolisme et distribution (7.1)

Ce résumé des effets de IUCLID comprend:

- un champ de texte libre fournissant une brève description des informations clés disponibles;
- des valeurs clés sur le niveau de bioaccumulation potentielle et des valeurs clés sur l'absorption pour l'évaluation de la sécurité chimique (CSA);
- un champ «Discussion» fournissant un complément d'information et des justifications sur le choix des valeurs clés.

**Figure 2: Exemple tiré du résumé des effets de IUCLID pour la toxicocinétique**

The screenshot displays the IUCLID software interface for the 'Endpoint summary: Toxicokinetics, metabolism and distribution'. The interface includes a navigation pane on the left with a tree view of categories like '7.1 Toxicokinetics, metabolism and distribution'. The main content area is divided into sections: 'Short description of key information' with a text box containing a summary of expected absorption and elimination; 'Key value for chemical safety assessment' with input fields for 'Bioaccumulation potential' (set to 'high bioaccumulation potential'), 'Absorption rate - oral (%)' (50), 'Absorption rate - dermal (%)' (50), and 'Absorption rate - inhalation (%)' (100); and 'Discussion' with a text box starting with 'ABSORPTION' and describing the physico-chemical characteristics and absorption assumptions.

Une description des différents champs disponibles dans le résumé des effets: toxicocinétique, métabolisme et distribution, est donnée ci-dessous:

#### 4.1.1 Brève description des informations clés

Dans ce champ de texte, les principales informations des études relatives à l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion, ou des observations basées sur les propriétés physicochimiques doivent être décrites.

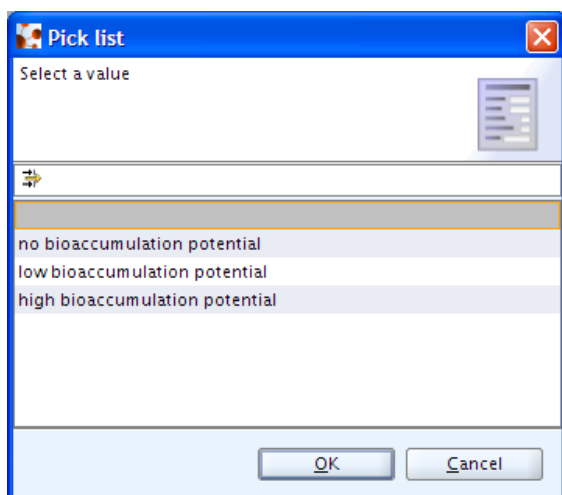
### 4.1.2 Valeurs clés pour l'évaluation de la sécurité chimique

Dans cette section, les valeurs clés sur la bioaccumulation et les taux d'absorption doivent être indiquées. Ces informations sont utilisées par exemple dans le cadre d'une extrapolation de voie à voie ou pour examiner la dose interne potentielle dans la CSA.

#### 4.1.2.1 Potentiel de bioaccumulation

L'entrée finale sur le potentiel de bioaccumulation peut être sélectionnée parmi les entrées disponibles de la liste déroulante (voir la figure ci-dessous).

**Figure 3: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la bioaccumulation**



Les informations sont généralement basées sur les propriétés physicochimiques (log Kow, structure moléculaire, et poids moléculaire) et sur le métabolisme (si les informations sont disponibles).

La justification de la valeur indiquée peut être expliquée dans le champ «Discussion» ci-dessous.

#### 4.1.2.2 Taux d'absorption

Les informations sont généralement basées sur les propriétés physicochimiques (log Kow, structure moléculaire, et poids moléculaire).

### 4.1.3 Discussion

L'interprétation des résultats doit être développée dans cette section. Celle-ci comprend par exemple:

- une discussion sur les lacunes de données potentielles;
- la pertinence des résultats de l'évaluation des risques. Par exemple, dans quelle mesure les résultats d'une étude sur des animaux sont pertinents pour la santé humaine.

## 4.2 Toxicité aiguë (7.2)

Ce résumé des effets de IUCLID comprend pour chaque voie d'exposition les éléments suivants:

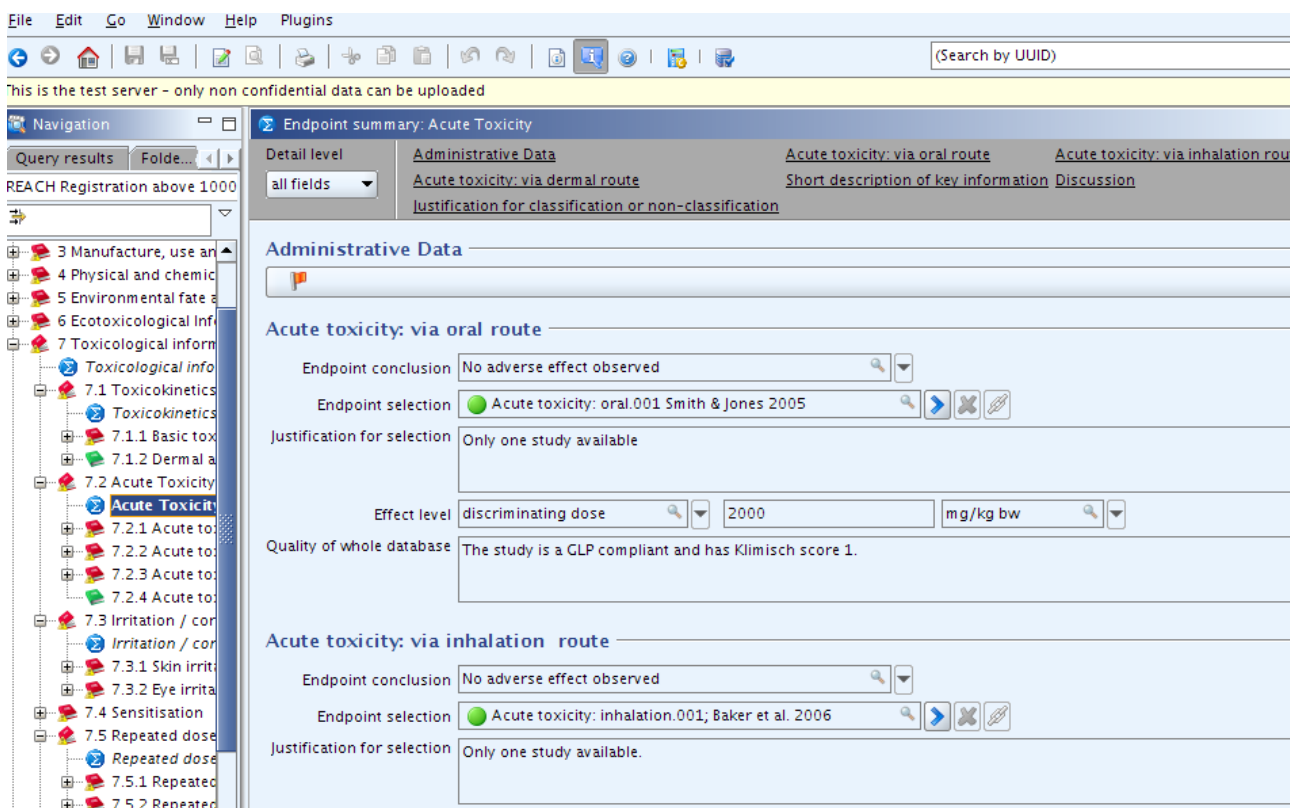
- une liste déroulante permettant de communiquer la conclusion relative à cet effet;

- un lien vers les fiches de l'étude sélectionnée (résumés d'étude consistants) étayant la conclusion;
- un champ de texte libre pour la justification de la sélection de cette étude;
- le type de descripteur de dose (choisi dans la liste déroulante) et une valeur du niveau d'effet identifié dans cette étude;
- un champ de texte libre pour caractériser la qualité de l'ensemble de la base de données pour cet effet.

Les champs de texte suivants sont disponibles pour fournir des informations consolidées concernant les trois voies d'exposition:

- un champ de texte libre pour décrire les informations clés extraites des résumés d'étude consistants;
- un champ de texte libre pour ajouter un complément d'information et une argumentation sur les conclusions tirées pour cet effet (Discussion);
- un champ de texte libre pour comparer le résumé des effets avec les critères de classification et d'étiquetage, afin de justifier la classification ou la non classification.

**Figure 4: Exemple tiré d'un résumé des effets de IUCLID pour la toxicité aiguë**

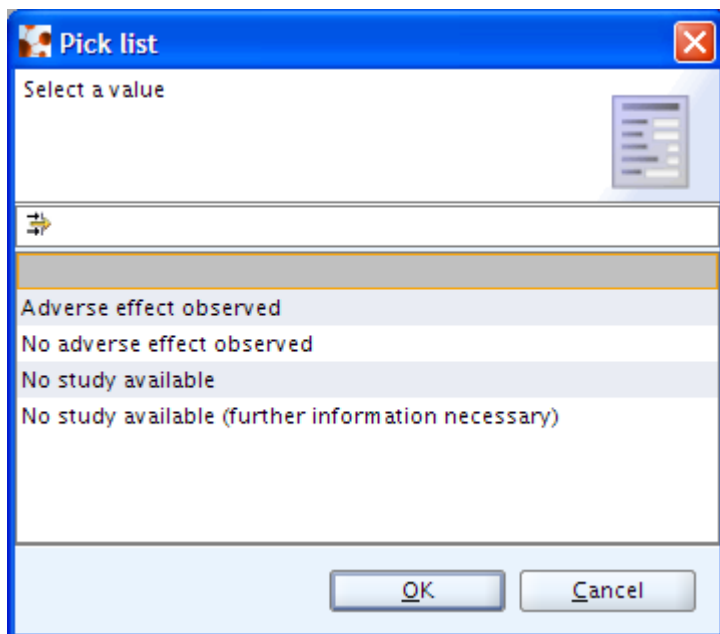


Pour les trois critères d'effet (toxicité aiguë par voie orale, par inhalation et par voie cutanée), une conclusion relative aux effets «endpoint conclusion» doit être sélectionnée. La conclusion relative aux effets doit être fondée sur la mortalité des animaux. La nature et la réversibilité des effets graves autres que la mortalité doivent être prises en considération.

#### 4.2.1 Conclusion relative aux effets

La liste déroulante disponible pour la conclusion relative aux effets est:

Figure 5: Conclusion relative aux effets de IUCLID pour la toxicité aiguë



Le tableau ci-après présente une vue d'ensemble des différentes possibilités disponibles dans IUCLID.

Possibilités de conclusion relative aux effets	Circonstances dans lesquelles la possibilité est appropriée
Effets nocifs observés	Si une mortalité ou des effets graves ont été observés dans l'une des études. (Il convient de noter que les animaux qui sont euthanasiés à cause des souffrances et de l'inconfort dus à la substance doivent être enregistrés comme s'ils étaient morts en raison du composé étudié).
Aucun effet nocif observé	Si une étude est disponible et si aucun animal n'est mort ou aucun effet grave n'a été observé à des doses égales à la dose limite
Aucune étude disponible	Donner une justification
Aucune étude disponible (des informations supplémentaires sont nécessaires)	Possibilité non pertinente pour la toxicité aiguë, étant donné qu'aucune proposition d'essai n'est nécessaire pour effectuer les études de l'annexe VII ou VIII

#### 4.2.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant)

Un lien vers le résumé d'étude consistant sur lequel la conclusion du résumé des effets est fondée peut être sélectionné ici. Grâce à ce lien, la traçabilité de la source initiale d'informations est assurée pour l'évaluation ultérieure et les étapes de rapport. L'étude qui suscite la plus forte préoccupation doit être choisie. En principe, il convient d'utiliser des données humaines lorsqu'elles sont disponibles. Cependant, il est rare de disposer d'un descripteur de dose fiable sur la base des données humaines.

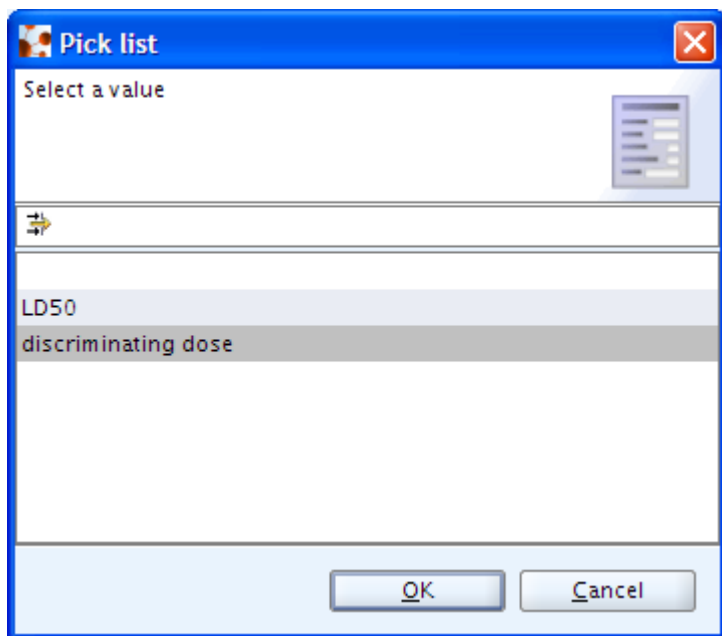
Les facteurs suivants, entre autres, doivent être pris en compte lorsque le résumé d'étude consistant est sélectionné: 1) la qualité de l'étude, par exemple, la cotation de Klimisch, 2) la durée de l'étude, 3) le fait que l'étude soit conforme ou non aux BPL. Les données épidémiologiques disponibles sont préférées dans la mesure où elles sont fiables et pertinentes.

### 4.2.3 Justification de la sélection

La justification de la sélection est nécessaire en particulier si l'étude (résumé d'étude consistant) ayant le descripteur de dose le plus faible n'est pas sélectionnée. La justification pourra inclure, par exemple le fait que l'étude ayant le descripteur de dose le plus faible est de mauvaise qualité ou que l'effet observé n'est pas pertinent pour les êtres humains. Une justification doit toujours être fournie si aucun résumé d'étude consistant n'est choisi pour un résumé des effets.

### 4.2.4 Niveau d'effet

Figure 6: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le niveau d'effet de la toxicité aiguë



Généralement, il convient de choisir LD50 (LC50 pour une exposition par inhalation). Si aucun effet nocif n'a été observé, le niveau d'effet est égal à la dose limite.

### 4.2.5 Qualité de l'ensemble de la base de données

Il convient de considérer les facteurs suivants, étant donné qu'ils peuvent avoir une incidence sur l'évaluation des dangers:

- Dans quelle mesure l'ensemble des informations disponibles répond-il aux exigences de REACH relatives aux données en fonction des quantités (caractère complet de la base de données)?
- La fiabilité et la cohérence parmi les différentes études: il convient de prendre en compte la qualité de la méthode d'essai ainsi que la taille et la valeur statistique de la conception de l'étude, la plausibilité biologique, les relations dose-réponse et les essais statistiques.

### 4.2.6 Brève description des informations clés

Les principales conclusions doivent être présentées ici.

### 4.2.7 Discussion

L'interprétation des résultats doit être donnée dans cette section. Celle-ci comprend par exemple:



- une discussion sur les lacunes de données potentielles;
- la pertinence des résultats pour l'évaluation des risques. Par exemple, la mesure dans laquelle les résultats d'une étude sur des animaux sont pertinents pour la santé humaine.

#### 4.2.8 Justification de la classification ou de la non classification

Le résumé des effets doit être comparé avec les critères de classification. Les motifs de respect ou non des critères de classification doivent être présentés.

Il convient de noter que la classification elle-même est communiquée dans la section 2 de IUCLID.

### 4.3 Irritation/corrosion (7.3)

Ce résumé des effets de IUCLID comprend pour chaque voie d'exposition les éléments suivants:

- une liste déroulante permettant de communiquer la conclusion relative à cet effet;
- une liste déroulante permettant d'indiquer le niveau d'effet de manière qualitative.
- Pour l'irritation/la corrosion cutanée ou oculaire, les éléments suivants sont également disponibles:
- un lien vers les fiches de l'étude sélectionnée (résumés d'étude consistants) étayant la conclusion;
- un champ de texte libre pour la justification de la sélection de l'étude.

Les champs de texte suivants sont disponibles pour fournir des informations consolidées concernant les trois voies d'exposition:

- un champ de texte libre pour une brève description des informations clés extraites des résumés d'étude consistants;
- un champ de texte libre pour ajouter un complément d'information et une argumentation sur les conclusions établies pour cet effet (Discussion);
- un champ de texte libre pour comparer le résumé des effets avec les critères de classification et d'étiquetage, afin de justifier la classification ou la non classification.

**Avertissement: l'irritation des voies respiratoires n'est pas couverte dans cette section.**

Figure 7: Exemple tiré d'un résumé des effets de IUCLID pour l'irritation

Navigation

Query results Folders Section tree

REACH Registration on-site isolated intern

- 0 Related Information
- 1 General Information
- 2 Classification & Labelling and PBT asses
- 3 Manufacture, use and exposure
- 4 Physical and chemical properties
- 5 Environmental fate and pathways
- 6 Ecotoxicological information
- 7 Toxicological information
  - 7.1 Toxicokinetics, metabolism and di
  - 7.2 Acute Toxicity
  - 7.3 Irritation / corrosion
    - 7.3.1 Skin irritation / corrosion
    - 7.3.2 Eye irritation
  - 7.4 Sensitisation
  - 7.5 Repeated dose toxicity
  - 7.6 Genetic toxicity
  - 7.7 Carcinogenicity
  - 7.8 Toxicity to reproduction
  - 7.9 Specific investigations
  - 7.10 Exposure related observations in
  - 7.11 Toxic effects on livestock and pe

Endpoint summary: Irritation / corrosion

Detail level: all fields

Administrative Data

Skin irritation / corrosion

Eye irritation

Respiratory irritation

Short description of key information

Discussion

Justification for classification or non-classification

**Administrative Data**

**Skin irritation / corrosion**

Endpoint conclusion: Adverse effect observed

Endpoint selection: Skin irritation / corrosion.001; Watson et al. 2006

Justification for selection: Only one study available.

Effect level: slightly irritating

**Eye irritation**

Endpoint conclusion: Adverse effect observed

Endpoint selection: Eye irritation.001; Watt et al. 2003

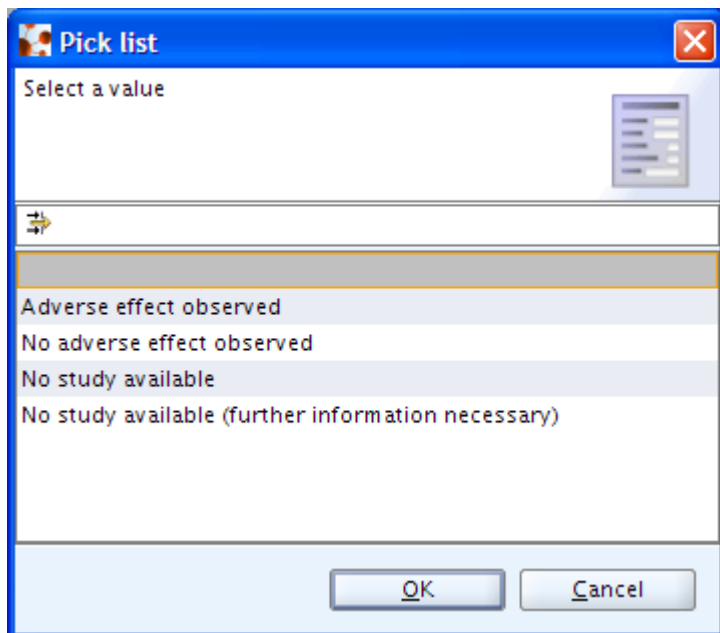
Justification for selection: Only one study available.

Effect level: slightly irritating

### 4.3.1 Conclusion relative aux effets

La liste déroulante disponible pour la conclusion relative aux effets est:

**Figure 8: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative aux effets**



Le tableau ci-après présente une vue d'ensemble des différentes possibilités disponibles.

Possibilités de conclusion relative aux effets	Circonstances dans lesquelles la possibilité est appropriée
Effets nocifs observés	La substance répond aux critères de classification applicables à l'irritation/la corrosion/lésion oculaire grave.
Aucun effet nocif observé	La substance ne répond pas aux critères de classification applicables à l'effet respectif.
Aucune étude disponible	Donner une justification
Aucune étude disponible (des informations supplémentaires sont nécessaires)	Possibilité non pertinente pour l'irritation/la corrosion cutanée/oculaire, étant donné qu'aucune proposition d'essai n'est nécessaire pour réaliser les études de l'annexe VII ou VIII

### 4.3.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant)

Un lien vers le résumé d'étude consistant sur lequel la conclusion du résumé des effets est fondée peut être sélectionné ici. Grâce à ce lien, la traçabilité de la source initiale d'informations est assurée pour l'évaluation ultérieure et les étapes de rapport. L'étude qui suscite la plus forte préoccupation doit être choisie. En principe, il convient d'utiliser des données humaines lorsqu'elles sont disponibles. Cependant, il est rare de disposer d'un descripteur de dose fiable sur la base des données humaines.

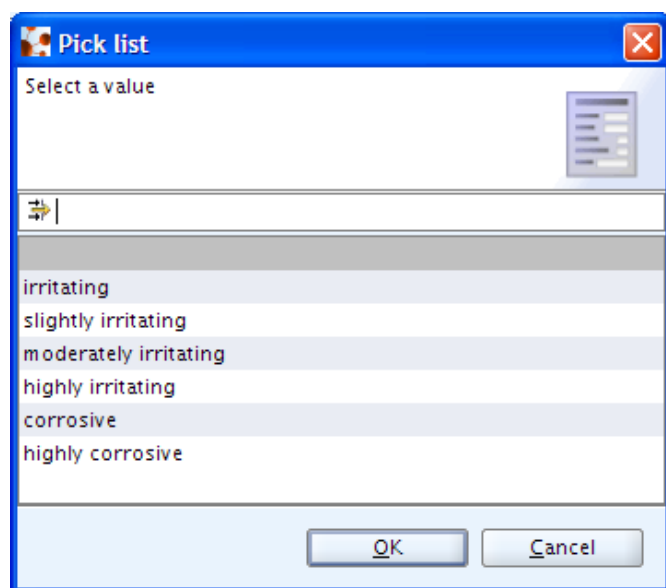
Les facteurs suivants, entre autres, doivent être pris en compte lorsque le résumé d'étude consistant est sélectionné: 1) la qualité de l'étude, par exemple, la cotation de Klimisch, 2) la durée de l'étude, 3) le fait que l'étude soit conforme ou non aux BPL. Les données épidémiologiques disponibles sont préférées dans la mesure où elles sont fiables et pertinentes.

### 4.3.3 Justification de la sélection

La justification de la sélection est nécessaire en particulier si l'étude (résumé d'étude consistant) ayant le descripteur de dose le plus faible n'est pas sélectionnée. La justification pourra inclure, par exemple, le fait que l'étude ayant le descripteur de dose le plus faible est de mauvaise qualité ou que l'effet observé n'est pas pertinent pour les êtres humains. Une justification doit toujours être donnée si aucun résumé d'étude consistant n'est choisi pour un résumé des effets.

### 4.3.4 Niveau d'effet

**Figure 9: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le niveau d'effet de l'irritation/la corrosion cutanée/oculaire**



Le niveau d'effet ne doit être sélectionné que si la substance répond aux critères de classification applicables à la corrosion/l'irritation. Si la substance doit être classée dans la catégorie 1A, 1B, ou 1C pour les effets cutanés et dans la catégorie 1 pour les effets oculaires, le niveau d'effet «corrosif» doit être choisi. Si la substance est classée dans la catégorie 2 (à la fois pour les effets cutanés et oculaires), le niveau d'effet «irritant» doit être choisi.

### 4.3.5 Brève description des informations clés

Les principales conclusions des études sélectionnées doivent être présentées ici.

### 4.3.6 Discussion

L'interprétation des résultats doit être donnée dans cette section. Celle-ci comprend par exemple:

- une discussion sur les lacunes de données potentielles;
- la pertinence des résultats de l'évaluation des risques. Par exemple, dans quelle mesure les résultats d'une étude sur des animaux sont pertinents pour la santé humaine.

### 4.3.7 Justification de la classification ou de la non classification

Il convient de comparer ici les conclusions relatives aux effets avec les critères de classification. Les motifs de respect ou non des critères de classification doivent être présentés. Il convient de noter que la classification elle-même est communiquée dans la section 2 de IUCLID. Il convient de noter également que pour l'irritation/la corrosion, les conclusions

découlent de la classification. Le cas échéant, les raisons pour lesquelles les effets nocifs communiqués dans les résumés d'étude consistants ne conduisent pas à la classification de la substance (et ainsi «no hazard identified» (aucun danger identifié)) doivent être exposées.

#### 4.4 Sensibilisation (7.4)

Ce résumé des effets de IUCLID comprend pour chaque voie d'exposition les éléments suivants:

- une liste déroulante permettant de communiquer la conclusion relative à cet effet;
- un lien vers la fiche de l'étude sélectionnée (résumé d'étude consistant) étayant la conclusion;
- un champ de texte libre pour la justification de la sélection de l'étude;
- un champ de texte libre pour une brève description des informations clés extraites des résumés d'étude consistants;
- un champ de texte libre pour ajouter un complément d'information et une argumentation sur les conclusions tirées pour cet effet (Discussion).

Le champ de texte suivant est disponible pour fournir des informations consolidées concernant les deux voies d'exposition:

- un champ de texte libre pour comparer le résumé des effets avec les critères de classification et d'étiquetage, afin de justifier la classification ou la non classification.

**Avertissement: cette section ne couvre pas la sensibilisation respiratoire**

**Figure 10: Exemple établi sur la base du résumé des effets de IUCLID pour la sensibilisation cutanée**

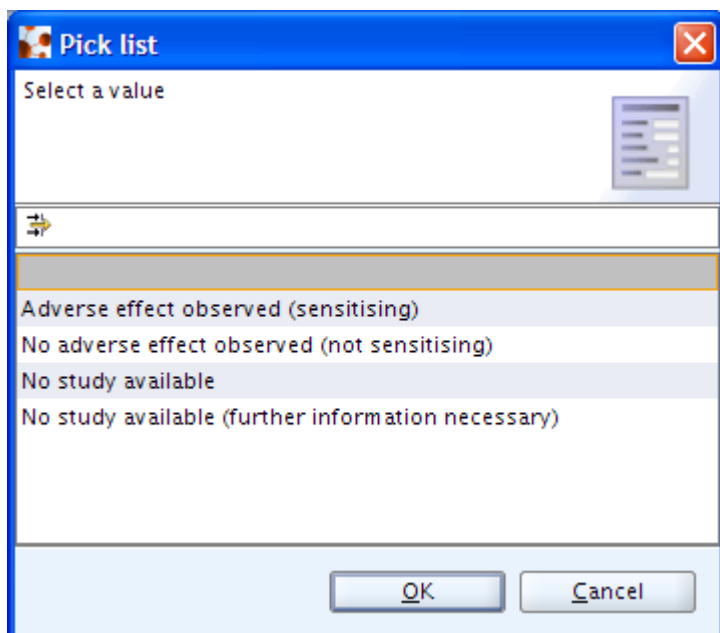
The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled 'Endpoint summary: Sensitisation'. On the left, there is a navigation tree with categories like '3 Manufactur...', '4 Physical an...', '5 Environmen...', '6 Ecotoxicolo...', '7 Toxicologic...', and '7.4 Sensit...'. The main content area is divided into several sections:

- Administrative Data:** Contains a search bar and a dropdown menu set to 'all fields'.
- Skin sensitisation:**
  - Endpoint conclusion:** A dropdown menu showing 'No adverse effect observed (not sensitising)'.
  - Endpoint selection:** A dropdown menu showing 'Skin sensitisation.001; Smith & Jones 2004'.
  - Justification for selection:** A text field containing 'Only one study availale'.
- Short description of key information:** A text field containing 'No positive reactions were observed in the Guinea pig maximisation test for the test substance.'
- Discussion:** A text field containing 'Guinea pig maximisation test is probably not as sensitive test for skin sensitisation as the local lymph node assay. Therefore, the results should be cautiously. However, no further testing is needed.'

#### 4.4.1 Conclusion relative aux effets

La liste déroulante disponible pour la conclusion relative aux effets est la suivante:

**Figure 11: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative aux effets pour la sensibilisation**



Le tableau ci-après présente une vue d'ensemble des différentes options disponibles.

Possibilités de conclusion relative aux effets	Circonstances dans lesquelles l'option est appropriée
Effets nocifs observés	La substance est classée comme produit sensibilisant
Aucun effet nocif observé	La substance n'est pas classée comme produit sensibilisant
Aucune étude disponible	Donner une justification
Aucune étude disponible (des informations supplémentaires sont nécessaires)	Possibilité non pertinente pour la sensibilisation, étant donné qu'aucune proposition d'essai n'est nécessaire pour effectuer les études de l'annexe VII ou VIII

#### 4.4.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant)

Un lien vers le résumé d'étude consistant sur lequel la conclusion du résumé des effets est fondée peut être sélectionné ici. Grâce à ce lien, la traçabilité de la source initiale d'informations est assurée pour l'évaluation ultérieure et les étapes de rapport. L'étude suscitant la plus forte préoccupation doit être choisie. En principe, il convient d'utiliser des données humaines lorsqu'elles sont disponibles. Cependant, il est rare de disposer d'un descripteur de dose fiable sur la base des données humaines.

Les facteurs suivants, entre autres, doivent être pris en compte lorsque le résumé d'étude consistant est sélectionné: 1) la qualité de l'étude, par exemple, la cotation de Klimisch, 2) la durée de l'étude, 3) le fait que l'étude soit conforme ou non aux BPL. Les données épidémiologiques ou d'autres données humaines disponibles sont préférées dans la mesure où elles sont fiables et pertinentes.

### 4.4.3 Justification de la sélection

La justification de la sélection est nécessaire en particulier si l'étude (résumé d'étude consistant) ayant le descripteur de dose le plus faible n'est pas sélectionnée. La justification pourra inclure, par exemple le fait que l'étude ayant le descripteur de dose le plus faible est de mauvaise qualité ou que l'effet observé n'est pas pertinent pour les êtres humains. Une justification doit toujours être fournie si aucun résumé d'étude consistant n'est choisi pour un résumé des effets.

### 4.4.4 Brève description des informations clés

Les principales conclusions doivent être présentées ici.

### 4.4.5 Discussion

L'interprétation des résultats doit être fournie dans cette section. Celle-ci comprend par exemple:

- une discussion sur les lacunes de données potentielles;
- la pertinence des résultats de l'évaluation des risques. Par exemple, dans quelle mesure les résultats d'une étude sur des animaux sont pertinents pour la santé humaine.

### 4.4.6 Justification de la classification ou de la non classification

Dans cette section, les conclusions relatives aux effets doivent être comparées avec les critères de classification. Les motifs du respect ou du non-respect des critères de classification doivent être présentés. Il convient de noter que la classification elle-même est communiquée dans la section 2 de IUCLID.

## 4.5 Toxicité par administration répétée (7.5)

Cette section s'applique également aux critères d'effet 7.9.1 «Neurotoxicité» et 7.9.2 «Immunotoxicité». Ce résumé des effets de IUCLID comprend les éléments suivants pour chaque voie d'exposition:

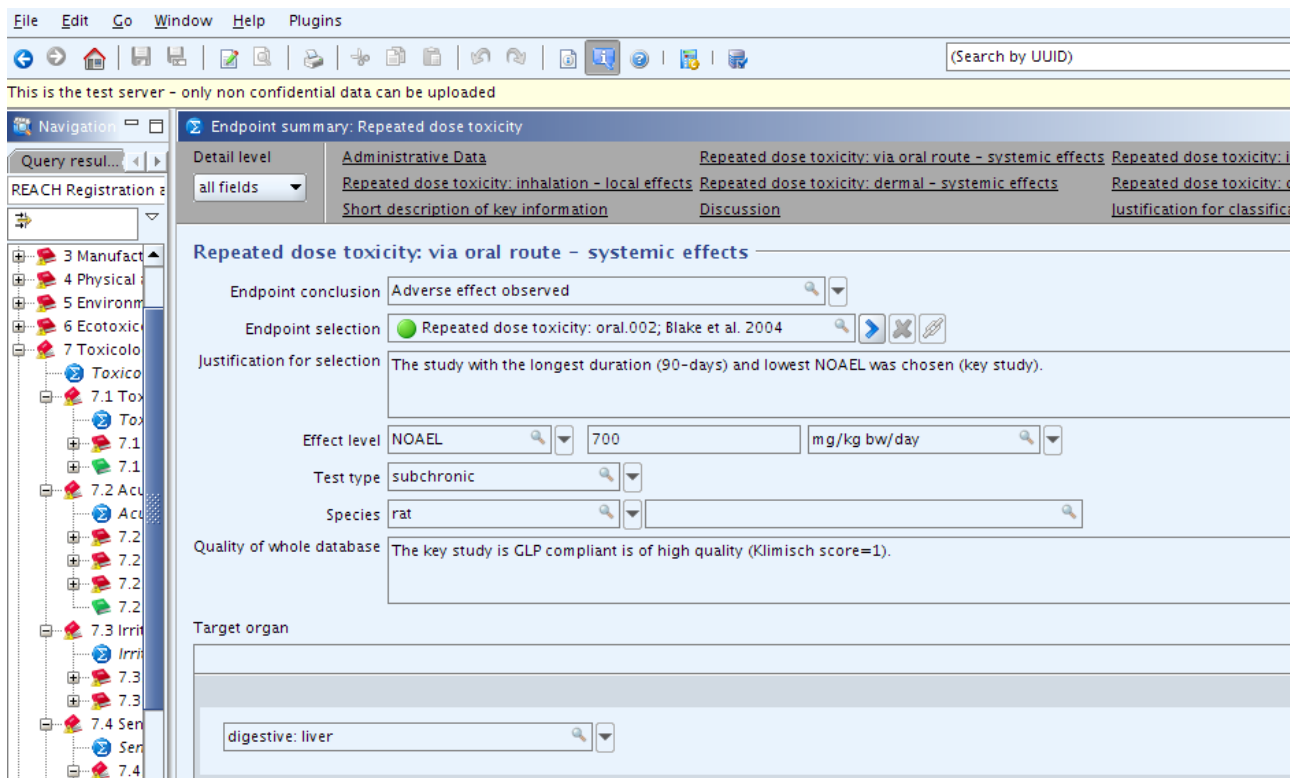
- une liste déroulante permettant de communiquer la conclusion relative à cet effet;
- un lien vers les fiches de l'étude sélectionnée (résumés d'étude consistants) étayant la conclusion;
- un champ de texte libre pour la justification de la sélection de l'étude;
- le type de descripteur de dose (choisi dans la liste déroulante) et une valeur du niveau d'effet identifié dans cette étude;
- une liste déroulante permettant de sélectionner le type d'essai et une liste déroulante permettant de sélectionner l'espèce utilisée dans cette étude;
- un champ de texte libre pour caractériser la qualité de l'ensemble de la base de données pour cet effet;
- une liste déroulante permettant d'indiquer l'organe cible suscitant la plus forte préoccupation.

Les champs de texte suivants sont disponibles pour fournir des informations consolidées concernant les trois voies d'exposition (orale, cutanée et par inhalation):

- un champ de texte libre pour une brève description des informations clés extraites des résumés d'étude consistants;

- un champ de texte libre pour ajouter un complément d'information et une argumentation sur les conclusions établies à cet effet (Discussion);
- un champ de texte libre pour comparer le résumé des effets avec les critères de classification et d'étiquetage, afin de justifier la classification ou la non classification.

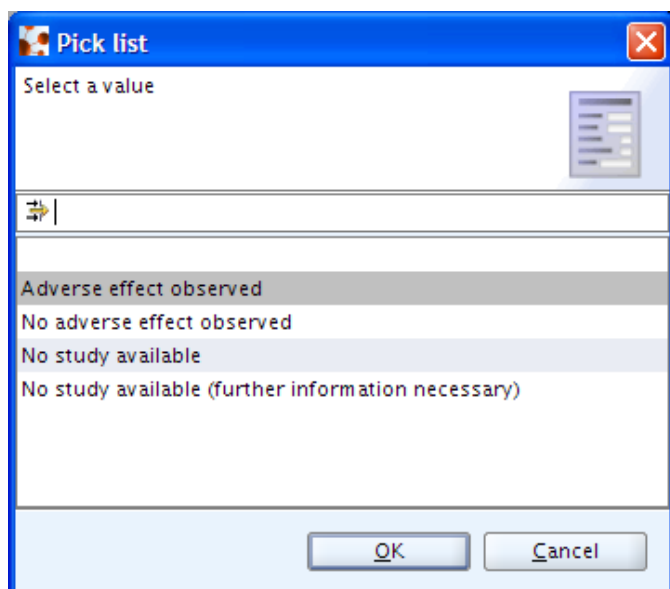
**Figure 12: Exemple tiré d'un résumé des effets de IUCLID pour la toxicité par administration répétée**



#### 4.5.1 Conclusion relative aux effets

La liste déroulante disponible pour la conclusion relative aux effets est:

**Figure 13: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative aux effets pour la toxicité par administration répétée**





Le tableau ci-après présente une vue d'ensemble des différentes options disponibles.

Possibilités de conclusion relative aux effets	Circonstances dans lesquelles l'option est appropriée
Effets nocifs observés	Effets nocifs observés à des doses égales ou inférieures à la dose limite
Aucun effet nocif observé	Aucun effet nocif observé à des doses égales ou inférieures à la dose limite
Aucune étude disponible	Fournir une justification
Aucune étude disponible (des informations supplémentaires sont nécessaires)	Le dossier contient une proposition d'essai de toxicité par administration répétée (étude sur 90 jours)

#### 4.5.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant)

Un lien vers le résumé d'étude consistant sur lequel la conclusion du résumé des effets est fondée peut être sélectionné ici. Grâce à ce lien, la traçabilité de la source initiale d'informations est assurée pour l'évaluation ultérieure et les étapes de consignation. L'étude suscitant la plus forte préoccupation doit être choisie. En principe, il convient d'utiliser des données humaines lorsqu'elles sont disponibles. Cependant, il est rare de disposer d'un descripteur de dose fiable sur la base des données humaines.

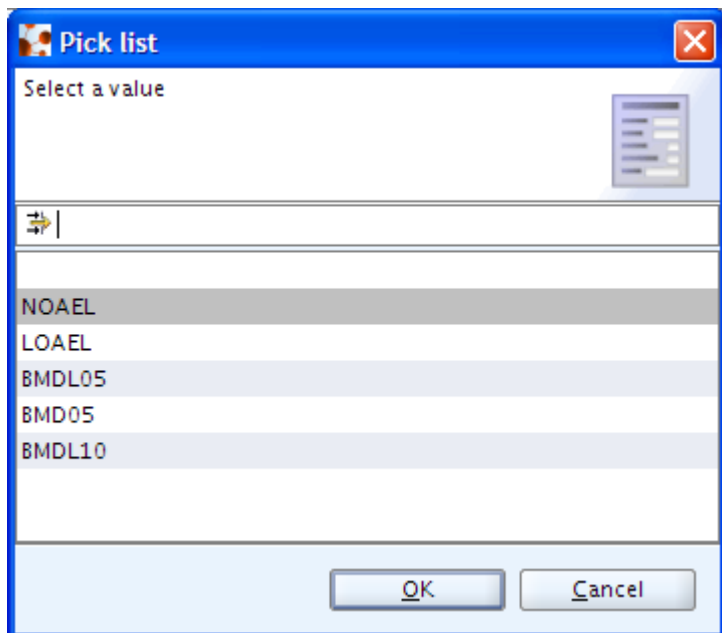
Les facteurs suivants, entre autres, doivent être pris en compte lorsque le résumé d'étude consistant est sélectionné: 1) la qualité de l'étude, par exemple, la cotation de Klimisch, 2) la durée de l'étude, 3) le fait que l'étude soit conforme ou non aux BPL. Les données épidémiologiques disponibles sont préférées dans la mesure où elles sont fiables et pertinentes.

#### 4.5.3 Justification de la sélection

Une justification particulière de la sélection est nécessaire si une étude à court terme (par exemple, une étude sur 28 jours) est sélectionnée au lieu d'une étude à long terme (par exemple, une étude sur 90 jours), une étude de mauvaise qualité plutôt qu'une étude de grande qualité ou une étude non conforme aux BPL plutôt qu'une étude conforme aux BPL.

#### 4.5.4 Niveau d'effet

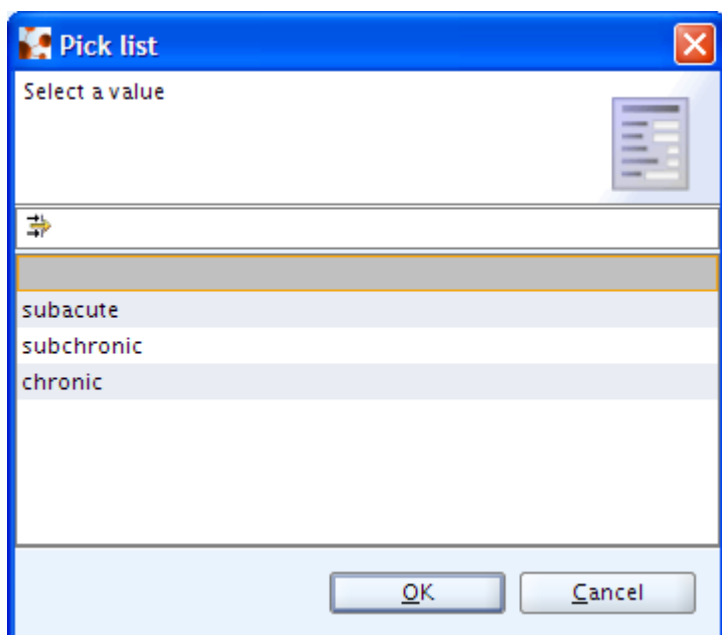
Figure 14: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le niveau d'effet de la toxicité par administration répétée



Le descripteur de dose essentiel de ce résumé des effets est la NOAEL ou la NOAEC – et aussi la BMDL (dose repère) dans certaines études. La LOAEL ou la LOAEC doit être utilisée uniquement si une NOAEL/NOAEC n'est pas disponible. Si le descripteur de dose dans le résumé d'étude consistant est exprimé en ppm/ppb, il convient de le convertir d'abord en  $\text{ng}/\text{m}^3$  ou  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ou  $\text{mg}/\text{m}^3$ . Pour les voies par inhalation et cutanée, il est également envisageable de communiquer les résultats concernant les effets locaux.

#### 4.5.5 Type d'essai

Figure 15: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le type d'essai pour la toxicité par administration répétée

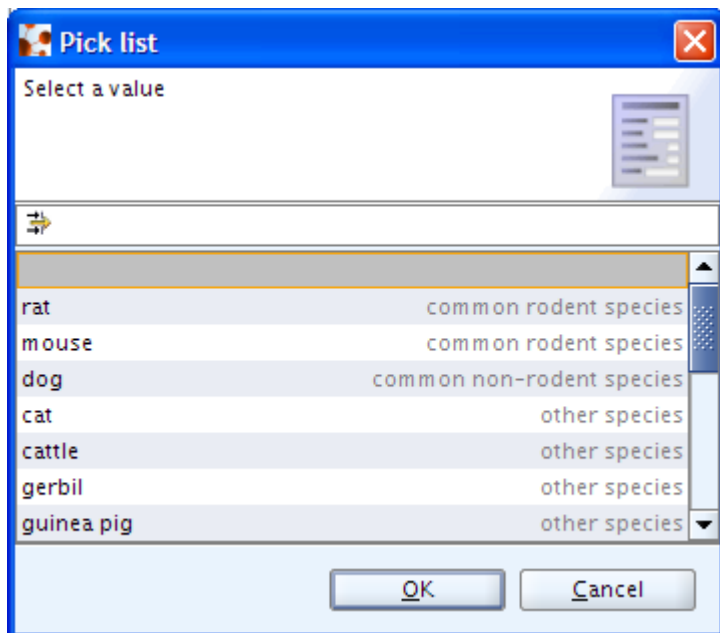


Le type d'essai doit être le même que celui indiqué dans le résumé d'étude consistant

sélectionné. Cette information est utilisée pour l'établissement de la DNEL.

#### 4.5.6 Espèce

Figure 16: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner l'espèce pour la toxicité par administration répétée



L'espèce doit être la même que celle communiquée dans le résumé d'étude consistant sélectionné.

#### 4.5.7 Qualité de l'ensemble de la base de données

Il convient de considérer les facteurs suivants, étant donné qu'ils peuvent avoir une incidence sur l'évaluation des dangers:

- la mesure dans laquelle l'ensemble des informations disponibles répondent aux exigences de REACH relatives aux données en fonction des quantités (caractère complet de la base de données);
- la fiabilité et la cohérence parmi les différentes études. Ici, il convient de prendre en compte la qualité de la méthode d'essai ainsi que la taille et la valeur statistique de la conception de l'étude, la plausibilité biologique, les relations dose-réponse et les essais statistiques.

#### 4.5.8 Organe cible

S'il y a plusieurs organes cibles, l'organe cible dans lequel les effets nocifs suscitent la plus forte préoccupation doit être sélectionné, c'est-à-dire l'organe qui est associé au descripteur de dose.

#### 4.5.9 Brève description des informations clés

Les principales conclusions doivent être présentées ici.

#### 4.5.10 Discussion

L'interprétation des résultats doit être fournie dans cette section. Celle-ci comprend par exemple:

- une discussion sur les lacunes de données potentielles;
- la pertinence des résultats de l'évaluation des risques. Par exemple, la mesure dans laquelle les résultats d'une étude sur des animaux sont pertinents pour la santé humaine.

#### 4.5.11 Justification de la classification ou de la non classification

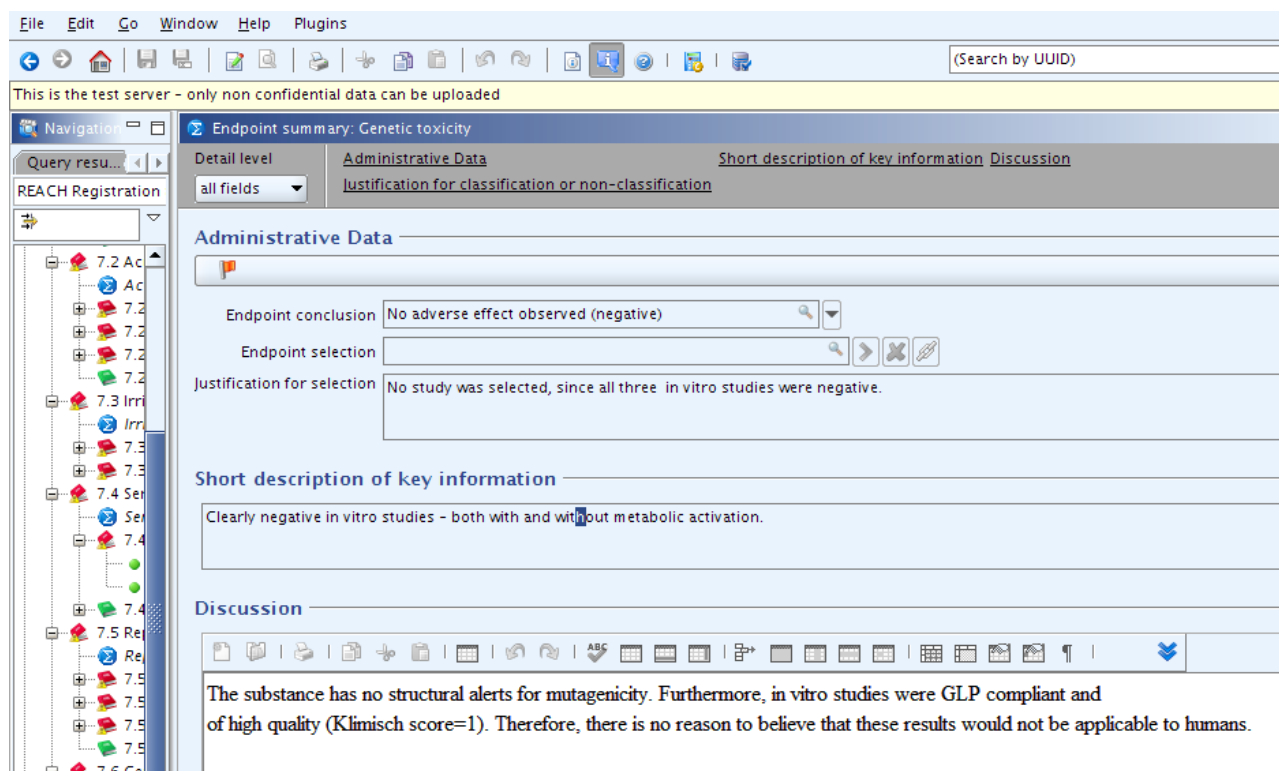
Dans cette section, les conclusions relatives aux effets doivent être comparées avec les critères de classification. Les motifs de respect ou non des critères de classification doivent être présentés. Il convient de noter que la classification elle-même est communiquée dans la section 2 de IUCLID.

### 4.6 Toxicité génétique (7.6)

Ce résumé des effets de IUCLID comprend les éléments suivants:

- une liste déroulante permettant de communiquer la conclusion relative à cet effet;
- un lien vers les fiches de l'étude sélectionnée (résumés d'étude consistants) étayant la conclusion;
- un champ de texte libre pour la justification de la sélection de l'étude;
- un champ de texte libre pour une brève description des informations clés extraites des résumés d'étude consistants;
- un champ de texte libre pour ajouter un complément d'information et une argumentation sur les conclusions établies à cet effet (Discussion);
- un champ de texte libre pour comparer le résumé des effets avec les critères de classification et d'étiquetage, afin de justifier la classification ou la non classification.

Figure 17: Exemple établi à partir d'un résumé des effets de IUCLID pour la toxicité génétique



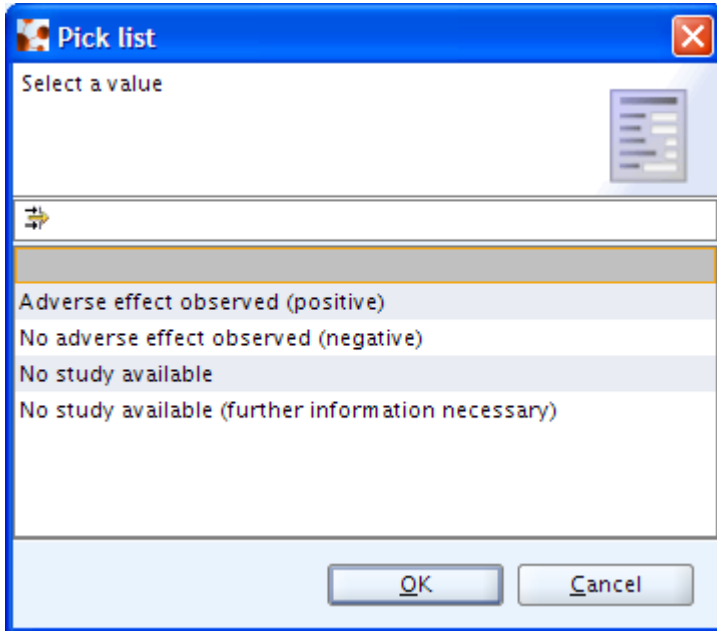
The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window title is "Endpoint summary: Genetic toxicity". The interface is divided into several sections:

- Administrative Data:**
  - Endpoint conclusion: No adverse effect observed (negative)
  - Endpoint selection: (empty field)
  - Justification for selection: No study was selected, since all three in vitro studies were negative.
- Short description of key information:**
  - Clearly negative in vitro studies - both with and without metabolic activation.
- Discussion:**
  - The substance has no structural alerts for mutagenicity. Furthermore, in vitro studies were GLP compliant and of high quality (Klimisch score=1). Therefore, there is no reason to believe that these results would not be applicable to humans.

#### 4.6.1 Conclusion relative aux effets

La liste déroulante disponible pour la conclusion relative aux effets est:

**Figure 18:** Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative aux effets pour la toxicité génétique



Le tableau ci-après présente une vue d'ensemble des différentes options disponibles.

Possibilités de conclusion relative aux effets	Circonstances dans lesquelles la possibilité est appropriée
Effets nocifs observés	La substance est mutagène, par exemple, le résultat de l'étude <i>in vivo</i> est positif pour l'un des critères d'effet (mutation génique/aberration chromosomique).
Aucun effet nocif observé	La substance n'est pas mutagène. Conclusion générale: la substance n'est pas mutagène
Aucune étude disponible	Fournir une justification
Aucune étude disponible (des informations supplémentaires sont nécessaires)	Le dossier contient une proposition d'essai de génotoxicité <i>in vivo</i> .

#### 4.6.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant)

Un résumé d'étude consistant doit être sélectionné dans les situations où il n'y a qu'une étude *in vitro* disponible (substances de l'annexe VII), ou s'il n'y a qu'une étude positive (*in vitro* ou *in vivo*) dans le dossier. Dans tous les autres cas, il n'est pas nécessaire de sélectionner de résumé d'étude consistant.

### 4.6.3 Justification de la sélection

Une justification de la sélection est nécessaire si l'étude à court terme est sélectionnée au lieu de l'étude à long terme, une étude de mauvaise qualité plutôt qu'une étude de grande qualité ou une étude non conforme aux BPL plutôt qu'une étude conforme aux BPL.

### 4.6.4 Brève description des informations clés

Les principales conclusions doivent être présentées ici.

### 4.6.5 Discussion

L'interprétation des résultats doit être donnée dans cette section. Celle-ci comprend par exemple:

- une discussion sur les lacunes de données potentielles;
- la pertinence des résultats de l'évaluation des risques. Par exemple, la mesure dans laquelle les résultats d'une étude sur des animaux sont pertinents pour la santé humaine.

### 4.6.6 Justification de la classification ou de la non classification

Dans cette section, les conclusions relatives aux effets doivent être comparées avec les critères de classification. Les motifs du respect ou du non-respect des critères de classification doivent être présentés. Il convient de noter que la classification elle-même doit être présentée dans la section 2 de IUCLID.

## 4.7 Cancérogénicité (7.7)

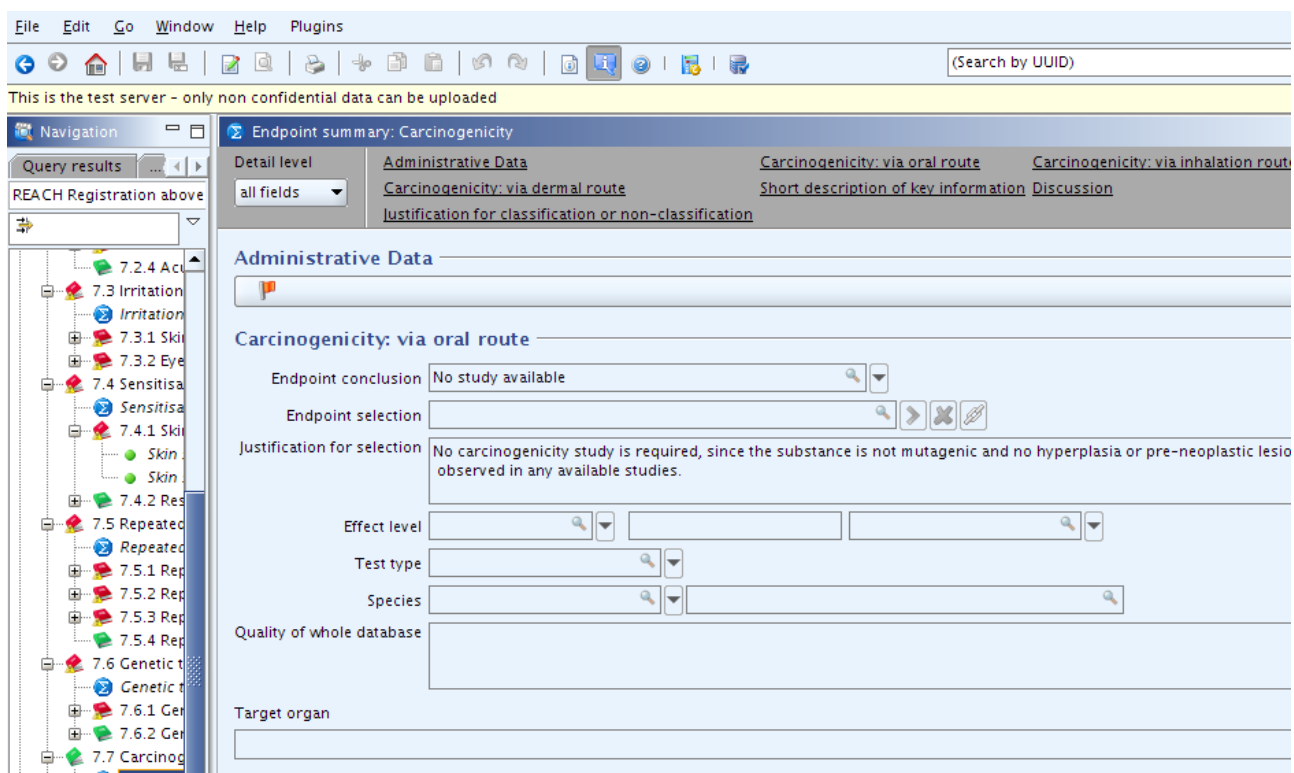
Ce résumé des effets de IUCLID comprend les éléments suivants pour chaque voie d'exposition:

- une liste déroulante permettant de communiquer la conclusion relative à cet effet;
- un lien vers les fiches de l'étude sélectionnée (résumés d'étude consistants) étayant la conclusion;
- un champ de texte libre pour la justification de la sélection de l'étude;
- le type de descripteur de dose (choisi dans la liste déroulante) et une valeur du niveau d'effet identifié dans cette étude;
- une liste déroulante permettant de sélectionner le type d'essai et une liste déroulante permettant de sélectionner l'espèce utilisée dans cette étude;
- un champ de texte libre pour caractériser la qualité de l'ensemble de la base de données pour cet effet;
- une liste déroulante permettant d'indiquer l'organe cible suscitant la plus forte préoccupation.

Les champs de texte suivants sont disponibles pour fournir des informations consolidées concernant les trois voies d'exposition (orale, cutanée et par inhalation):

- un champ de texte libre pour une description des informations clés extraites des résumés d'étude consistants;
- un champ de texte libre pour ajouter un complément d'information et une argumentation sur les conclusions tirées pour cet effet (Discussion);
- un champ de texte libre pour comparer le résumé des effets avec les critères de classification et d'étiquetage, afin de justifier la classification ou la non classification.

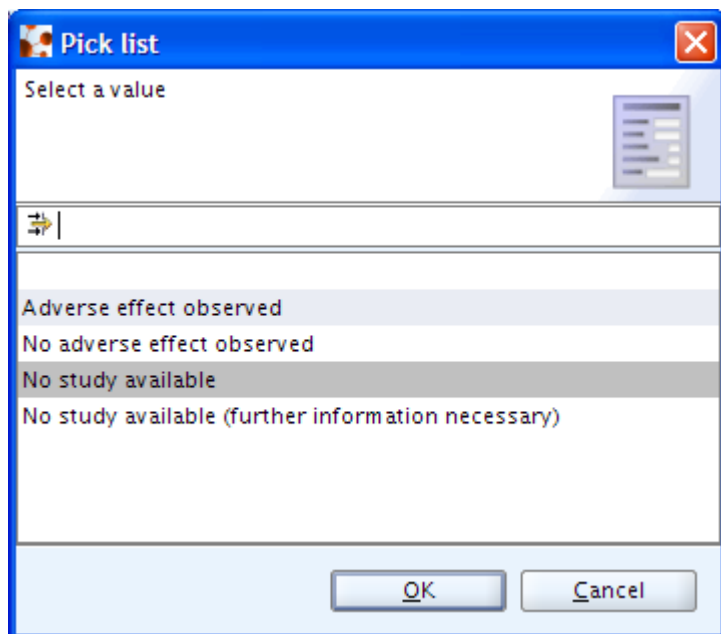
**Figure 19: Exemple établi à partir d'un résumé des effets de IUCLID pour la cancérogénicité lorsqu'aucune étude n'est disponible**



#### 4.7.1 Conclusion relative aux effets

La liste déroulante disponible pour la conclusion relative aux effets est:

**Figure 20: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative aux effets pour la cancérogénicité**





Le tableau ci-dessous présente les différentes options disponibles.

Possibilités de conclusion relative aux effets	Circonstances dans lesquelles l'option est appropriée
Effets nocifs observés	La substance est cancérogène
Aucun effet nocif observé	L'effet cancérigène de la substance est avéré dans la ou les études disponibles
Aucune étude disponible	Fournir une justification
Aucune étude disponible (des informations supplémentaires sont nécessaires)	Le dossier contient une proposition d'essai de cancérogénicité

#### 4.7.2 Sélection de l'effet (sélection du résumé d'étude consistant)

Un lien vers le résumé d'étude consistant sur lequel la conclusion du résumé des effets est fondée peut être sélectionné ici. Grâce à ce lien, la traçabilité de la source initiale d'informations est assurée pour l'évaluation ultérieure et les étapes de consignation. L'étude suscitant la plus forte préoccupation doit être choisie. En principe, il convient d'utiliser des données humaines lorsqu'elles sont disponibles. Cependant, il est rare de disposer d'un descripteur de dose fiable sur la base des données humaines.

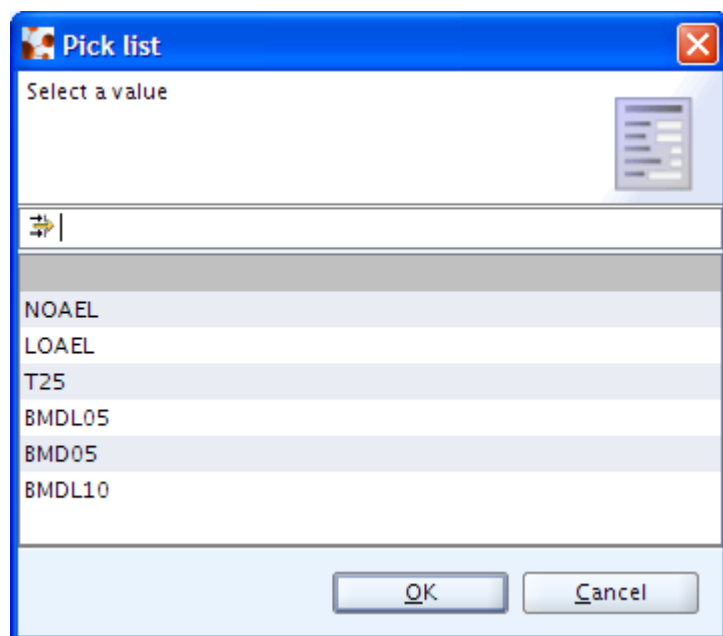
Les facteurs suivants, entre autres, doivent être pris en compte lorsque le résumé d'étude consistant est sélectionné: 1) la qualité de l'étude, par exemple, la cotation de Klimisch, 2) la durée de l'étude, 3) le fait que l'étude soit conforme ou non aux BPL. Les données épidémiologiques disponibles sont préférées pour autant qu'elles soient fiables et pertinentes.

#### 4.7.3 Justification de la sélection

Une justification de la sélection est nécessaire si une étude à court terme est sélectionnée au lieu d'une étude à long terme, une étude de mauvaise qualité plutôt qu'une étude de grande qualité ou une étude non conforme aux BPL plutôt qu'une étude conforme aux BPL.

#### 4.7.4 Niveau d'effet

Figure 21: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le niveau d'effet pour la cancérogénicité



La sélection du descripteur de dose doit uniquement porter sur les effets cancérogènes. Les autres effets et descripteurs de dose doivent être communiqués dans la section «Short description of key information» (brève description des informations clés).

La valeur T25 doit être sélectionnée s'il est supposé qu'il n'existe pas de seuil de cancérogénicité. D'autres descripteurs de dose doivent être sélectionnés si un seuil de cancérogénicité a été identifié.

#### **4.7.5 Type d'essai**

La plupart des études de cancérogénicité *in vivo* sont des études de toxicité chronique.

#### **4.7.6 Espèce**

L'espèce doit être la même que celle qui a été communiquée dans le résumé d'étude consistant sélectionné.

#### **4.7.7 Qualité de l'ensemble de la base de données**

Il convient de considérer les facteurs suivants comme s'ils pouvaient avoir une incidence sur l'évaluation des dangers:

- la mesure dans laquelle l'ensemble des informations disponibles répondent aux exigences de REACH relatives aux données en fonction des quantités (caractère complet de la base de données);
- la fiabilité et la cohérence parmi les différentes études. Ici, il convient de prendre en compte la qualité de la méthode d'essai ainsi que la taille et la valeur statistique de la conception de l'étude, la plausibilité biologique, les relations dose-réponse et les essais statistiques.

#### **4.7.8 Organe cible**

L'organe dans lequel le cancer a été observé doit être précisé. Si le cancer a été observé dans plusieurs organes cibles, l'organe cible dans lequel les effets nocifs suscitent la plus forte préoccupation doit être sélectionné, c'est-à-dire l'organe qui est associé au descripteur de dose.

#### **4.7.9 Brève description des informations clés**

Les principales conclusions doivent être présentées ici.

#### **4.7.10 Discussion**

L'interprétation des résultats doit être fournie dans cette section. Celle-ci comprend par exemple:

- une discussion sur les lacunes de données potentielles;
- la pertinence des résultats de l'évaluation des risques. Par exemple, la mesure dans laquelle les résultats d'une étude sur des animaux sont pertinents pour la santé humaine.

#### **4.7.11 Justification de la classification ou de la non classification**

Dans cette section, les conclusions relatives aux effets doivent être comparées avec les critères de classification. Les motifs de respect ou non des critères de classification doivent être présentés. Il convient de noter que la classification elle-même est communiquée dans la section 2 de IUCLID.

## 4.8 Toxicité pour la reproduction (7.8)

Ce résumé des effets de IUCLID comprend les éléments suivants pour chaque voie d'exposition et séparément pour la fécondité et pour la toxicité pour le développement:

- une liste déroulante permettant de communiquer la conclusion relative à cet effet;
- un lien vers les fiches de l'étude sélectionnée (résumés d'étude consistants) étayant la conclusion;
- un champ de texte libre pour la justification de la sélection de l'étude;
- le type de descripteur de dose (choisi dans la liste déroulante) et une valeur du niveau d'effet identifié dans cette étude;
- une liste déroulante permettant de sélectionner le type d'essai et une liste déroulante permettant de sélectionner l'espèce utilisée dans cette étude;
- un champ de texte libre pour caractériser la qualité de l'ensemble de la base de données pour cet effet.

Les champs de texte suivants sont disponibles séparément pour la fécondité et pour la toxicité pour le développement pour fournir des informations consolidées concernant les trois voies d'exposition:

- un champ de texte libre pour une description des informations clés extraites des résumés d'étude consistants;
- un champ de texte libre pour ajouter un complément d'information et une argumentation sur les conclusions tirées pour cet effet (Discussion);
- un champ de texte libre pour comparer le résumé des effets avec les critères de classification et d'étiquetage, afin de justifier la classification ou la non classification.

**Figure 22: Exemple tiré d'un résumé des effets de IUCLID pour la toxicité pour la reproduction**

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled "Endpoint summary: Toxicity to reproduction". It features a navigation pane on the left with a tree view of the data structure. The main content area is divided into several sections:

- Administrative Data:** Contains a search bar and a "Second test message" banner.
- Effects on fertility:** This section is expanded to show "Effect on fertility: via oral route". It includes:
  - Endpoint conclusion:** A dropdown menu set to "Adverse effect observed".
  - Endpoint selection:** A dropdown menu set to "Two-generation study in rats; Smith et al. 2006".
  - Justification for selection:** A text field containing "Only one two-generation study available".
  - Effect level:** A dropdown menu set to "NOAEL", a text input field with "700", and a dropdown menu set to "mg/kg bw/day".
  - Test type:** A dropdown menu set to "subchronic".
  - Species:** A dropdown menu set to "rat".
- Quality of whole database:** A text field at the bottom stating: "Two studies available (screening study and two-generation study), of which screening study has Klimisch score=2 and the two-generation study has Klimisch score=1. The overall quality of the database is therefore high."

### 4.8.1 Conclusion relative aux effets

La liste déroulante disponible pour la conclusion relative aux effets est la suivante:

Le tableau ci-dessous explicite les différentes options disponibles.

Possibilités de conclusion relative aux effets	Circonstances dans lesquelles la possibilité est appropriée
Effets nocifs observés	Effets nocifs sur la reproduction observés à des doses égales ou inférieures à la dose limite
Aucun effet nocif observé	Aucun effet nocif sur la reproduction observé à des doses égales ou inférieures à la dose limite
Aucune étude disponible	Fournir une justification
Aucune étude disponible (des informations supplémentaires sont nécessaires)	Le dossier contient une proposition d'essai de toxicité pour la reproduction (uniquement pour les études des annexes IX et X)

#### 4.8.2 Sélection de l'effet

Un lien vers le résumé d'étude consistant sur lequel la conclusion du résumé des effets est fondée peut être sélectionné ici. Grâce à ce lien, la traçabilité de la source initiale d'informations est assurée pour l'évaluation ultérieure et les étapes de rapport. L'étude qui suscite la plus forte préoccupation doit être choisie. En principe, il convient d'utiliser des données humaines lorsqu'elles sont disponibles. Cependant, il est rare de disposer d'un descripteur de dose fiable sur la base des données humaines.

Les facteurs suivants, entre autres, doivent être pris en compte lorsqu'un résumé d'étude consistant est sélectionné: 1) la qualité de l'étude, par exemple, la cotation de Klimisch, 2) la durée de l'étude, 3) le fait que l'étude soit conforme ou non aux BPL. Les données épidémiologiques disponibles sont préférées dans la mesure où elles sont fiables et pertinentes.

#### 4.8.3 Justification de la sélection

Une justification de la sélection est nécessaire si une étude à court terme est sélectionnée au lieu d'une étude à long terme, une étude de mauvaise qualité plutôt qu'une étude de grande qualité ou une étude non conforme aux BPL plutôt qu'une étude conforme aux BPL.

#### 4.8.4 Niveau d'effet

Le descripteur de dose pour l'effet spécifique sur la reproduction doit être communiqué ici. Le descripteur de dose pour d'autres effets (par exemple, la toxicité maternelle) doit être communiqué dans la section: «Short description of key information» (brève description des informations clés).

#### 4.8.5 Type d'essai

L'étude sur deux générations (OCDE 416) et l'étude étendue sur une génération (OCDE 443) doivent être communiquées en tant qu'études de toxicité «subchronique». L'étude de la toxicité pour le développement prénatal et l'étude de dépistage de la toxicité pour la reproduction (OCDE 421/422) doivent être communiquées en tant qu'études de toxicité subaiguë.

#### 4.8.6 Espèce

L'espèce doit être la même que celle qui a été communiquée dans le résumé d'étude consistant sélectionné.

#### **4.8.7 Qualité de l'ensemble de la base de données**

Il convient de considérer ici les facteurs suivants comme s'ils pouvaient avoir une incidence sur l'évaluation des dangers:

- la mesure dans laquelle l'ensemble des informations disponibles répondent aux exigences de REACH relatives aux données en fonction des quantités (caractère complet de la base de données);
- la fiabilité et la cohérence parmi les différentes études. Ici, il convient de prendre en compte la qualité de la méthode d'essai ainsi que la taille et la puissance statistique de la conception de l'étude, la plausibilité biologique, les relations dose-réponse et les essais statistiques.

#### **4.8.8 Brève description des informations clés**

Étant donné qu'il n'y a pas de champs séparés pour les descripteurs de dose pour la toxicité parentale et sur les descendants pour le niveau d'effet, les deux descripteurs de dose doivent être communiqués dans cette section. Ceci s'applique tant aux effets sur la fécondité que sur le développement.

#### **4.8.9 Discussion**

L'interprétation des résultats doit être fournie dans cette section. Celle-ci comprend par exemple:

- une discussion sur les lacunes de données potentielles;
- la pertinence des résultats de l'évaluation des risques. Par exemple, dans quelle mesure les résultats d'une étude sur des animaux sont pertinents pour la santé humaine.

#### **4.8.10 Justification de la classification ou de la non-classification**

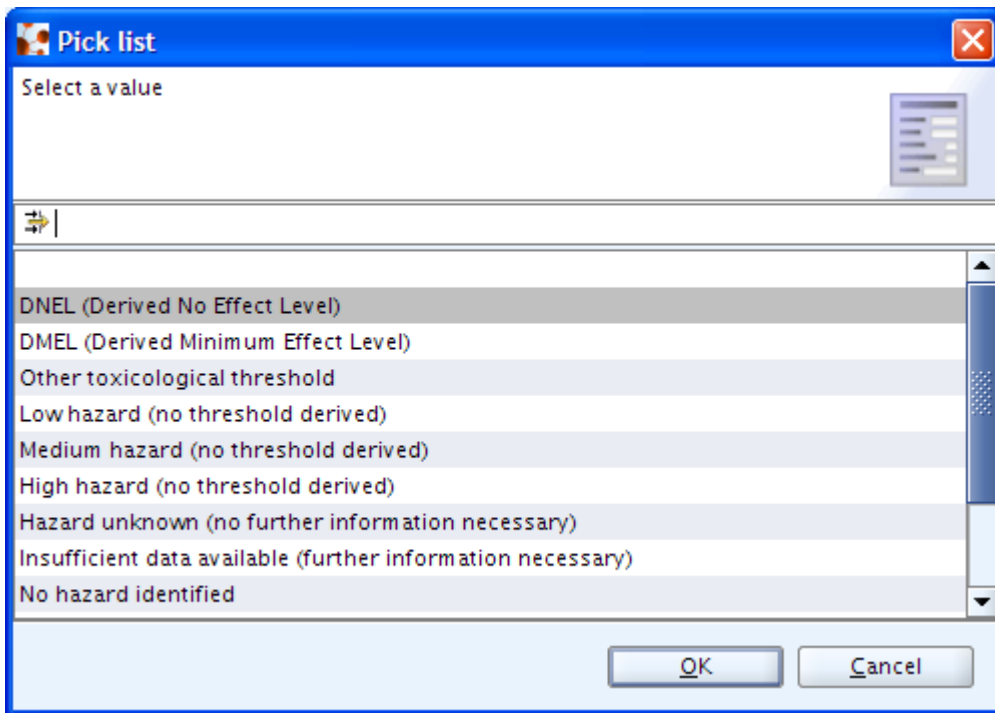
Il convient de comparer ici les conclusions relatives aux effets avec les critères de classification. Les motifs du respect ou du non-respect des critères de classification doivent être présentés. Il convient de noter que la classification elle-même est communiquée dans la section 2.

## 5. DES RÉSUMÉS DES EFFETS AU RÉSUMÉ DES INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES

Dans le résumé des informations toxicologiques dans la section 7 de IUCLID, toutes les informations provenant des résumés d'effet sont rassemblées afin d'établir les conclusions relatives à tous les effets. Ces conclusions portent sur les dangers pour les groupes cibles particuliers (travailleurs et population générale), les voies d'exposition (orale, par inhalation, cutanée, oculaire) et le type d'effets (aigus, chroniques, locaux, systémiques). Les conclusions comprennent:

- L'établissement **des DNEL ou des DMEL** à partir des descripteurs de dose suscitant la plus forte préoccupation (généralement la NOAEL/LOAEL la plus faible) par voie d'exposition et type d'effet.
- L'établissement d'une description qualitative du niveau et du type de danger (**danger faible, moyen ou élevé**) pour les effets avec seuil comme l'irritation ou la sensibilisation si aucun descripteur de dose n'est disponible. Ceci s'applique également aux effets sans seuil pour lesquels aucune DMEL ne peut être établie (par exemple, la mutagénicité).
- L'indication «**no hazard identified**» (aucun danger identifié) pour une voie d'exposition et un type d'effet, si aucun effet nocif n'a été observé à des doses égales à la dose limite définie dans les études communiquées.
- Les indications relatives à la conclusion que les informations disponibles ne permettent pas d'établir de conclusion sur les dangers de la substance pour une certaine voie d'exposition ou un certain type d'effet. Cela peut inclure deux cas d'évaluation:
  - **danger inconnu (aucune information supplémentaire nécessaire)**: à justifier, par exemple par le fait que les essais ne sont pas techniquement possibles et l'évaluation de l'exposition décrit les conditions d'utilisations dans lesquelles l'exposition est empêchée;
  - **données disponibles insuffisantes (informations supplémentaires nécessaires)**: par exemple, essais proposés.

Figure 23: Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner la conclusion relative à l'évaluation des dangers

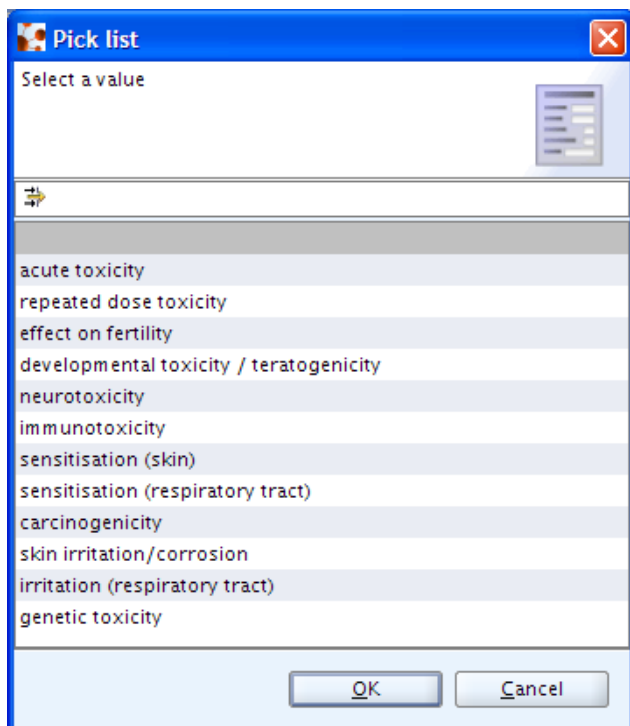


### 5.1 Critère d'effet le plus sensible

Il peut y avoir des cas où à la fois une conclusion quantitative et une conclusion qualitative sur les dangers sont disponibles pour la même voie d'exposition (et type d'effet). Il se peut que la sélection du critère d'effet le plus sensible ne soit pas évidente. Afin d'assurer la cohérence entre l'évaluation des dangers et l'évaluation de l'exposition (y compris les mesures de gestion des risques), l'évaluateur doit fournir une argumentation transparente sur la question de savoir si la conclusion sur les dangers qui doit conduire à la gestion des risques est qualitative ou quantitative.

Voici un exemple de liste déroulante disponible dans IUCLID:

**Figure 24:** Liste déroulante de IUCLID permettant de sélectionner le critère d'effet le plus sensible



## 5.2 Établissement de la DNEL

La DNEL (dose dérivée sans effet) est le niveau d'exposition au-dessus duquel les êtres humains ne doivent pas être exposés. Le risque pour les êtres humains peut être considéré comme étant valablement maîtrisé si les niveaux d'exposition estimés ne dépassent pas la DNEL appropriée. Des orientations sur l'établissement de la DNEL sont disponibles dans le **«Guide sur les exigences d'information et l'évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.8: Caractérisation de la réponse à la dose/concentration pour la santé humaine»**.

Cette section fournit des recommandations et illustre comment rendre compte des DNEL dans les cas les plus courants (descripteur de dose identifié dans des études de toxicité par administration répétée ou de toxicité pour la reproduction). Elle ne concerne pas spécifiquement les cas suivants:

- la consignation des DNEL basées sur des données humaines;
- l'établissement des DNEL pour la toxicité systémique aiguë;
- l'établissement des DNEL pour une exposition cutanée locale.

### 5.2.1 Critères d'effet contribuant à l'établissement des DNEL

Selon le guide R.8, il est escompté que les DNEL suivantes soient établies dans une évaluation des dangers (par défaut), à moins que l'absence d'une DNEL soit justifiée. Le tableau ci-dessous offre une vue d'ensemble des DNEL potentielles devant être déterminées:



**Tableau 1: DNEL dont il est possible qu'elles doivent être établies**

Mode d'exposition	Travailleurs	Population générale
Aiguë – inhalation, effets systémiques	X	X
Aiguë – cutanée, effets locaux	X	X
Aiguë – inhalation, effets locaux	X	X
Long terme – cutanée, effets systémiques	X	X
Long terme – inhalation, effets systémiques	X	X
Long terme – orale, effets systémiques	Non pertinent	X
Long terme – cutanée, effets locaux	X	X
Long terme – inhalation, effets locaux	X	X

Les DNEL pour les effets systémiques sont exprimées en mg/kg de poids corporel pour les voies cutanée et orale. Pour les voies par inhalation (systémique et locale), les effets sont exprimés en mg/m<sup>3</sup>.

Pour la toxicité par administration répétée et la toxicité pour la reproduction, on escompte qu'une DNEL puisse être établie si les exigences d'information des annexes VIII à XI sont remplies. Si aucun effet nocif n'a été observé pour aucun des critères d'effet à des doses égales à la dose limite, l'indication «No hazard identified» peut éventuellement être choisie.

Si des effets locaux sur le système respiratoire sont observés dans l'étude de toxicité par administration répétée par inhalation, une DNEL locale doit être établie.

Pour la cancérogénicité, la détermination d'une DMEL est attendue si les effets nocifs sont sans seuil (cancérogènes génotoxiques). Pour les effets avec seuil (cancérogènes non génotoxiques), les DNEL doivent être établies.

Pour la toxicité génétique, il n'est généralement pas possible d'établir une DNEL.

Pour la toxicité aiguë (systémique), il peut être possible, dans certains cas seulement, d'établir une DNEL à partir d'études de toxicité aiguë.

### 5.2.2 Aperçu des informations sur les DNEL devant être communiquées dans IUCLID

Afin d'assurer la transparence de l'établissement des DNEL, IUCLID permet la consignation d'un ensemble d'informations ainsi que des DNEL pour chaque voie d'exposition et type d'effet. Cela comprend:

- une liste déroulante permettant de sélectionner la méthode d'établissement des DNEL et un champ de texte libre pour justifier tout écart par rapport à la méthode énoncée dans les orientations de l'ECHA;
- la valeur du facteur d'évaluation global, les valeurs des facteurs d'évaluation spécifiques et les champs de texte libre pour la justification des facteurs d'évaluation appliqués;
- la valeur du point de départ du descripteur de dose (après extrapolation de voie à voie, le cas échéant, voir 5.2.3.1) et un champ de texte libre pour les explications sur l'extrapolation de voie à voie;
- un champ de texte libre pour toute autre justification et commentaire.

**Figure 25: Exemple tiré d'un résumé toxicologique de IUCLID («Toxicological information») pour l'établissement de la DNEL**

**Workers - Hazard via inhalation route**

**Systemic effects**

**Long term exposure**

Hazard assessment conclusion: DNEL (Derived No Effect Level) 24.7 mg/m<sup>3</sup>

Most sensitive endpoint: repeated dose toxicity Route of original study: Oral

**DN(M)EL related information**

DNEL derivation method: ECHA REACH Guidance

Overall assessment factor (AF): 25

Dose descriptor starting point (after route to route extrapolation): NOAEC 617 mg/m<sup>3</sup>

Justification for route to route extrapolation: No route-to-route-extrapolation needed

AF for dose response relationship	1	Justification	
AF for differences in duration of exposure	2	Justification	DNEL is based on oral 90-day study.
AF for interspecies differences (allometric scaling)	1	Justification	AF not used for inhalation route
AF for other interspecies differences	2.5	Justification	
AF for intraspecies differences	5	Justification	
AF for the quality of the whole database	1	Justification	

### 5.2.3 Méthode d'établissement de la DNEL

Si une approche autre que la méthode utilisée dans les orientations de l'ECHA sur REACH est employée, cela doit être justifié dans la section: «Justification and comments» (Justifications et commentaires).

#### 5.2.3.1 Point de départ du descripteur de dose

L'établissement de la DNEL pour un critère d'effet débute par le descripteur de dose suscitant la plus forte préoccupation. Il peut s'avérer nécessaire de modifier le descripteur de dose original pour établir le point de départ adéquat pour une voie d'exposition pour laquelle aucune étude n'a été réalisée (extrapolation de voie à voie). Cette approche peut être utilisée pour établir les DNEL des effets systémiques à long terme par inhalation/voie cutanée à partir de la NOAEL d'une étude de toxicité par voie orale. L'extrapolation de voie à voie n'est pas appliquée pour les effets locaux.

L'extrapolation de voie à voie est basée normalement sur les équations présentées dans le tableau 2.

Tableau 2: Équations les plus communément utilisées pour l'extrapolation de voie à voie

<b>Population générale</b>	voie orale/inhalation	$N(L)OAEC \text{ (inhalation)} = N(L)OAEL \text{ (voie orale)} * (1/1.15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{orale}}/ABS_{\text{inh.}})$
	voie orale/voie cutanée	$N(L)OAEC \text{ (voie cutanée)} = (N(L)OAEL \text{ (voie orale)} * (ABS_{\text{orale}}/ABS_{\text{cutanée}}))$
	inhalation/voie orale	$NOAEL \text{ (voie orale)} = N(L)OAEC \text{ (inhalation)} / ((1/1.15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{orale}}/ABS_{\text{inh.}}))$
	inhalation/voie cutanée	$NOAEL \text{ (voie orale)} = N(L)OAEC \text{ (inhalation)} / ((1/1.15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{cutanée}}/ABS_{\text{inh.}}))$
<b>Travailleurs</b>	voie orale/inhalation	$N(L)OAEC \text{ (inhalation)} = N(L)OAEL \text{ (voie orale)} * (1/0.38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * 0.67 * (ABS_{\text{orale}}/ABS_{\text{inh.}})$

voie orale/voie cutanée	$N(L)OAEC \text{ (voie cutanée)} = (N(L)OAEL \text{ (voie orale)} * (ABS_{\text{orale}}/ABS_{\text{cutanée}}))$
-------------------------	---

inhalation/voie cutanée	$N(L)OAEL \text{ (voie cutanée)} = N(L)OAEC \text{ (inhalation)} / ((1/0.38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * 0.67 * (ABS_{\text{cutanée}}/ABS_{\text{inh.}}))$
-------------------------	---

ABS = taux d'absorption

**Exemple chiffré:** La NOAEL obtenue à partir d'une étude sur 90 jours est de **700 mg/kg p.c./jour** →

**Pour les travailleurs, la NOAEC par inhalation:**  $NOAEC_{\text{corr}} = NOAEL_{\text{orale}} * (1/0.38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{orale-rat}}/ABS_{\text{inh-homme}}) * (6.7 \text{ m}^3 (8\text{h})/10 \text{ m}^3 (8\text{h})) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d} * (1/0.38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (0.5 * 1) * 0.67 = \mathbf{617 \text{ mg}/\text{m}^3}$

Il est admis que le taux d'absorption orale correspond à 50 % du taux d'absorption par inhalation.  $ABS_{\text{orale/rat}}$  = taux d'absorption orale chez le rat,  $ABS_{\text{inh./homme}}$  = taux d'absorption par inhalation chez l'homme.

**Pour la population générale, la NOAEC par inhalation:**  $NOAEC_{\text{corr}} = NOAEL_{\text{orale}} * (1/1.15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{orale-rat}}/ABS_{\text{inh-homme}}) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d} * (1/1.15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (0.5 * 1) = \mathbf{304 \text{ mg}/\text{m}^3}$

Il est admis que le taux d'absorption orale correspond à 50 % du taux d'absorption par inhalation.  $ABS_{\text{orale/rat}}$  = taux d'absorption orale chez le rat,  $ABS_{\text{inh./homme}}$  = taux d'absorption par inhalation chez l'homme.

### Justification de l'extrapolation de voie à voie

Une justification est nécessaire dans des cas exceptionnels, par exemple, si un descripteur de dose spécifique d'une voie d'exposition est disponible (par exemple, une NOAEC obtenue à partir d'une étude sur 90 jours de toxicité par inhalation est disponible pour la DNEL par inhalation) mais que le déclarant choisit d'utiliser une extrapolation de voie à voie, ou le descripteur de dose donnant la DNEL la plus faible n'est pas choisie.

### 5.2.4 Communication des facteurs d'évaluation

Un ensemble de facteurs d'évaluation doit être appliqué pour convertir le descripteur de dose en une DNEL. Pour une explication sur l'origine de ces facteurs d'évaluation, consulter le guide R.8 de l'ECHA. Le tableau 3 ci-dessous fournit un résumé des facteurs d'évaluation par défaut, basés sur la méthodologie de l'ECHA.

Tableau 3: Facteurs d'évaluation par défaut pour l'établissement des DNEL

Type de facteur d'évaluation		Valeur par défaut Effets systémiques	Valeur par défaut Effets locaux
<b>Interspécifique</b>	différences de taux métabolique/poids corporel	ajustement allométrique <sup>1</sup>	-
	autres différences	2,5	2,5
<b>Intraspécifique</b>	travailleurs	5	5
	population générale	10	10
<b>durée de l'exposition</b>	toxicité subaigüe à chronique	6	6
	toxicité subchronique à chronique	2	2
<b>dose-réponse</b>	point de départ LOAEL/LOAEC	≥ 3	≥ 3

point de départ NOAEL/NOAEC	≥ 1	≥ 1
-----------------------------	-----	-----

**NOTE:** L'ajustement allométrique n'est généralement pas appliqué pour l'établissement de la DNEL par inhalation. Dans ce cas, les différences allométriques sont supposées être compensées par les différences de taux de respiration.

L'explication qui suit fournit des recommandations sur les différents types de facteurs d'évaluation:

- Pour prendre en compte ces différences intraspécifiques, dans la plupart des cas (exceptions: DNEL par inhalation et pour les effets locaux par inhalation), il convient d'utiliser des facteurs d'évaluation pour l'ajustement allométrique et les autres différences. Le facteur d'évaluation relatif à l'ajustement allométrique dépend de l'espèce utilisée dans les essais. Pour une voie d'exposition par inhalation, l'ajustement allométrique des DNEL n'est généralement pas appliqué.
- Pour prendre en compte les variations intraspécifiques (entre les êtres humains) des DNEL, le facteur d'évaluation est de 5 pour les travailleurs et de 10 pour la population générale.
- La durée de l'exposition de l'essai à partir duquel est extrait le descripteur de dose, conduit à un facteur d'évaluation de 2 ou de 6.
- Si une LOAEL/LOAEC est utilisée comme point de départ pour l'établissement de la DNEL, un facteur d'évaluation d'au moins 3 doit être utilisé. Cependant, si les effets nocifs observés à ce niveau de dose sont graves, un facteur d'évaluation plus élevé doit être utilisé.
- Si une NOAEL/NOAEC est utilisée comme point de départ pour l'établissement de la DNEL, le facteur d'évaluation par défaut pour ce paramètre est de 1. Cependant, si l'effet observé à un niveau de dose supérieur (LOAEL/LOAEC) est grave, un facteur d'évaluation plus élevé doit être utilisé. De plus, des facteurs d'évaluation supplémentaires peuvent être utilisés, par exemple, pour des références croisées.
- Le facteur d'évaluation global est le produit de tous les facteurs d'évaluation (voir l'exemple ci-dessous).

<sup>1</sup> rat: 4, souris: 7, hamster: 5, cobaye: 3, lapin: 2,4, singe: 2, chien: 1,4

**Exemple chiffré:** La DNEL est basée sur une NOAEL par voie orale (700 mg/kg p.c./jour) obtenue à partir d'une étude de toxicité orale sur 90 jours (subchronique) chez le rat. La NOAEC<sub>corr</sub> par inhalation est de 617 mg/m<sup>3</sup> pour les travailleurs et de 304 mg/m<sup>3</sup> pour la population générale (voir ci-dessus pour l'extrapolation de voie à voie).

Les tableaux 4a et 4b illustrent les facteurs d'évaluation qui doivent être appliqués en suivant la méthodologie de l'ECHA:

**Tableau 4a: Exemples d'utilisation de facteurs d'évaluation (FA) pour l'établissement de la DNEL (travailleurs)**

<b>Voie d'expositionTravailleurs et type d'effet</b>	
par inhalation systémique à long terme	FA pour la différence de durée d'exposition: 2 ( <i>DNEL basée sur une étude sur 90 jours</i> ) FA pour les autres différences interspécifiques (ajustement allométrique non utilisé pour inhalation): 2,5 FA pour les différences intraspécifiques: 5 (pour les travailleurs)  facteur d'évaluation global: $2 \times 2,5 \times 5 = 25$ La <b>DNEL</b> est: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$
voie cutanée systémique à long terme	FA pour la différence de durée d'exposition: 2 ( <i>basé sur une étude sur 90 jours</i> ) FA pour les différences interspécifiques: 4 ( <i>rat</i> ) FA pour les autres différences interspécifiques: 2,5 FA pour les différences intraspécifiques: 5 ( <i>pour les travailleurs</i> )  facteur d'évaluation global: $2 \times 4 \times 2,5 \times 5 = 100$ La <b>DNEL</b> est: $700 \text{ mg/kg p.c./jour} / 100 = 7 \text{ mg/kg p.c./jour}$
voie orale systémique à long terme	<b>Non pertinent</b>

**Tableau 4b: Exemples d'utilisation de facteurs d'évaluation (FA) pour l'établissement de la DNEL (consommateurs)**

Voie d'exposition et type d'effet	Population générale
par inhalation systémique à long terme	<p>FA pour la différence de durée d'exposition: 2 (<i>DNEL basée sur une étude sur 90 jours</i>)</p> <p>FA pour les autres différences interspécifiques (ajustement allométrique non utilisé pour inhalation): 2,5</p> <p>FA pour les différences intraspécifiques: 10 (pour la population générale)</p> <p>facteur d'évaluation global: <math>2 \times 2,5 \times 10 = 50</math></p> <p>La <b>DNEL</b> est: <math>304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3</math></p>
voie cutanée systémique à long terme	<p>FA pour la différence de durée d'exposition: 2 (<i>basé sur une étude sur 90 jours</i>)</p> <p>FA pour les différences interspécifiques: 4 (<i>rat</i>)</p> <p>FA pour les autres différences interspécifiques: 2,5</p> <p>FA pour les différences intraspécifiques: 10 (<i>pour la population générale</i>)</p> <p>facteur d'évaluation global: <math>2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200</math></p> <p>La <b>DNEL</b> est: <math>700 \text{ mg/kg p.c./jour} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg p.c./jour}</math></p>
voie orale systémique à long terme	<p>FA pour la différence de durée d'exposition: 2 (<i>basé sur une étude de toxicité orale sur 90 jours</i>)</p> <p>FA pour les différences interspécifiques: 4 (<i>rat</i>)</p> <p>FA pour les autres différences interspécifiques: 2,5</p> <p>FA pour les différences intraspécifiques: 10 (<i>population générale</i>)</p> <p>FA pour les incertitudes restantes:</p> <p>facteur d'évaluation global: <math>2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200</math></p> <p>La <b>DNEL</b> est: <math>700 \text{ mg/kg p.c./jour} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg p.c./jour}</math></p>

## 6. DU RÉSUMÉ TOXICOLOGIQUE À L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION ET DES RISQUES

La section suivante explique brièvement comment les conclusions de l'évaluation des dangers, qui est communiquée dans la section 7 de IUCLID, a une incidence sur le champ d'application de l'évaluation de l'exposition et le type de caractérisation des risques.

### 6.1 Vue d'ensemble des types d'évaluation de la sécurité chimique

L'élaboration d'un scénario d'exposition est requise lorsque des dangers ont été identifiés pour l'un des effets toxicologiques. Selon les conclusions de l'évaluation des dangers, trois types de caractérisation des risques et d'estimation de l'exposition correspondante peuvent être distingués.

Le tableau 5 résume les éléments des trois types d'évaluation de la sécurité. Les informations correspondantes sur l'exposition et les risques doivent être communiquées dans les chapitres 9 et 10 du rapport sur la sécurité chimique (CSR).

**Tableau 5: Types d'évaluation de la sécurité**

Type de caractérisation des risques	Scénario d'exposition (conditions d'utilisation)	Estimation de l'exposition.	Caractérisation des risques
quantitative	Oui	oui	RCR < 1
semi-quantitative	Oui	oui	exposition < seuil + arguments supplémentaires pour justifier que cette exposition est suffisamment faible
qualitative	Oui	peut être requise pour démontrer une minimisation	la stratégie de maîtrise correspond au danger

Le tableau 6 différencie un certain nombre de cas d'évaluation principale pour les trois types d'évaluation.

**Tableau 6: Type de conclusion relative à l'évaluation des dangers et type correspondant de caractérisation des risques**

Type de conclusion relative aux dangers communiqué dans IUCLID	Type de caractérisation des risques associée
DNEL (dose dérivée sans effet)	quantitative
DMEL (dose dérivée avec effet minimum)	semi-quantitative
autre seuil toxicologique	semi-quantitative
danger faible (aucun seuil établi)	qualitative
danger moyen (aucun seuil établi)	qualitative
danger élevé (aucun seuil établi)	qualitative
danger inconnu (aucune information supplémentaire nécessaire)	qualitative
données disponibles insuffisantes: informations supplémentaires nécessaires	qualitative - proposition d'essai
aucun danger identifié	non requise
aucune DNEL requise; exposition à court terme contrôlée par des conditions d'exposition à long terme	non requise

## 6.2 Aucune caractérisation des risques requise

D'après les résumés d'effet pertinents, il peut être conclu qu'aucun danger n'a été identifié pour une voie d'exposition et un type d'effet particuliers, et dès lors, aucune évaluation de l'exposition n'est nécessaire. Par exemple, pour la toxicité systémique aiguë, toutes les informations disponibles indiquent qu'aucun effet nocif n'est observé dans les essais pertinents. Par conséquent, aucune évaluation particulière du pic d'exposition n'est requise.

Il peut en aller de même pour les cas où des effets locaux après une exposition à court terme sont observés, et où des DNEL pour les effets locaux après une exposition à long terme (ou répétée) sont disponibles. Dans ce cas, il est admis que les effets aigus sont évités si l'exposition reste inférieure aux DNEL à long terme. Aucune caractérisation des risques n'est donc requise pour les effets locaux à court terme.

## 6.3 Caractérisation quantitative des risques

Lorsqu'une DNEL peut être établie, une caractérisation quantitative des risques est requise dans l'évaluation de la sécurité chimique (CSA). En fonction des conditions décrites dans les scénarios d'exposition, les estimations de l'exposition correspondantes doivent être établies pour les voies d'exposition pertinentes. Ces estimations doivent ensuite être comparées avec les DNEL. Il peut être nécessaire que des valeurs d'exposition soient établies pour i) une exposition unique ou un pic d'exposition (si applicable) ou ii) pour une exposition à long terme (par exemple, exposition moyenne quotidienne). La maîtrise des risques est démontrée si le ratio de caractérisation des risques est inférieur à 1.

## 6.4 Caractérisation semi-quantitative des risques

Lorsqu'une DMEL a été établie au lieu d'une DNEL, une caractérisation semi-quantitative des risques est requise dans la CSA. En fonction des conditions décrites dans les scénarios d'exposition, les estimations de l'exposition correspondantes doivent être établies et comparées aux DMEL. La démonstration de la maîtrise des risques comprend deux éléments: (i) l'exposition prévue est inférieure à la DMEL, et (ii) des arguments supplémentaires sont fournis pour démontrer que les mesures de maîtrise décrites dans les scénarios d'exposition sont appropriées pour minimiser l'exposition.

Le même type de caractérisation des risques s'applique si d'autres seuils toxicologiques ont été établis, par exemple des DNEL dans les conditions de l'annexe XI, paragraphe 3.2, point a) (adaptation fondée sur l'exposition). Dans ces cas, une comparaison avec l'exposition estimée est également requise, complétée d'une argumentation au cas par cas justifiant pourquoi l'exposition est suffisamment faible pour démontrer une maîtrise des risques.

## 6.5 Caractérisation qualitative des risques

Lorsqu'aucun seuil quantitatif n'est disponible, une caractérisation qualitative des risques est requise dans la CSA. Celle-ci consiste en une argumentation justifiant pourquoi les conditions d'exploitation et les mesures de gestion des risques décrites dans les scénarios d'exposition sont suffisantes pour éviter l'occurrence des effets. Des estimations de l'exposition peuvent être nécessaires pour montrer le niveau d'exposition qui est attendu dans les conditions décrites dans le scénario d'exposition.

Trois situations principales d'évaluation peuvent être distinguées:

- La substance répond aux critères de classification comme présentant des effets locaux et, d'après sur la base de la classification, le niveau de danger et la stratégie de contrôle de l'exposition correspondante peuvent être établis d'après le tableau E-3.1, Chapitre E du «Guide sur les exigences d'information et l'évaluation de la sécurité chimique» de l'ECHA.



- 
- Les informations disponibles sont insuffisantes pour tirer une conclusion sur les dangers. Cependant, aucune information supplémentaire sur les propriétés de la substance n'est nécessaire, étant donné que l'exposition est peu probable si les conditions communiquées dans les scénarios d'exposition sont mises en œuvre. Ce type d'évaluation est appliqué par exemple:
    - si les exigences d'information sont adaptées conformément à l'annexe XI, paragraphe 3.2 (points b) et c)), ou
    - si l'exposition par inhalation est supposée être absente en raison de la faible pression de vapeur de la substance ou de l'absence de poussière dans les conditions d'utilisation.
  - Des informations supplémentaires pour l'évaluation des dangers sont nécessaires et des essais sont proposés. On escompte que les mesures préliminaires décrites dans les scénarios d'exposition soient suffisantes pour maîtriser l'exposition en l'absence de résultats des essais proposés. Ceci doit être justifié dans la caractérisation des risques.

EUROPEAN CHEMICALS AGENCY  
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,  
FI-00121 HELSINKI, FINLAND  
ECHA.EUROPA.EU