

## II

(Actes non législatifs)

## RÈGLEMENTS

## RÈGLEMENT (UE) 2015/282 DE LA COMMISSION

du 20 février 2015

**modifiant les annexes VIII, IX et X du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne l'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission <sup>(1)</sup>, et notamment son article 13, paragraphe 2,

considérant ce qui suit:

- (1) L'article 13, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1907/2006 dispose que les méthodes d'essai utilisées pour produire les informations sur les propriétés intrinsèques des substances requises par ce règlement sont régulièrement revues et améliorées en vue de réduire les essais sur des animaux vertébrés et le nombre d'animaux utilisés. Il importe que les principes de remplacement, de réduction et d'affinement, consacrés dans la directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil <sup>(2)</sup>, soient pris en compte lors de l'élaboration des méthodes d'essai, notamment lorsque des méthodes appropriées et validées permettant de remplacer, de réduire ou d'affiner les essais sur les animaux deviennent disponibles. À l'issue de cette révision, le règlement (CE) n° 440/2008 du Conseil <sup>(3)</sup> et les annexes du règlement (CE) n° 1907/2006 doivent être modifiés, le cas échéant, afin de remplacer, de réduire ou d'affiner les essais sur les animaux.
- (2) Conformément au règlement (CE) n° 1907/2006, une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations doit être utilisée pour étudier la toxicité pour la reproduction des substances chimiques, afin de satisfaire aux exigences en matière d'informations standard visées au point 8.7.3 des annexes IX et X dudit règlement. En outre, il est prévu au point 8.7.1, colonne 2, de l'annexe VIII du règlement (CE) n° 1907/2006 que l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations est envisageable pour évaluer les cas où les effets nocifs potentiels sur la fertilité ou le développement suscitent de sérieuses préoccupations.
- (3) L'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération <sup>(4)</sup> (ci-après, l'«étude étendue sur une génération») est une nouvelle méthode d'essai élaborée pour évaluer la toxicité des substances chimiques pour la reproduction. Cette méthode d'essai a été adoptée par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) en juillet 2011. L'étude étendue sur une génération est une méthode d'essai modulable, dans le cadre de laquelle la production et l'évaluation d'une deuxième génération filiale (F2), les essais de neurotoxicité pour le développement (DNT) et les essais d'immunotoxicité pour le développement (DIT) constituent des modules distincts et indépendants.

<sup>(1)</sup> JO L 396 du 30.12.2006, p. 1.

<sup>(2)</sup> Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (JO L 276 du 20.10.2010, p. 33).

<sup>(3)</sup> Règlement (CE) n° 440/2008 du Conseil du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) (JO L 142 du 31.5.2008, p. 1).

<sup>(4)</sup> Ligne directrice 443 de l'OCDE.

- (4) Cette étude est considérée comme avantageuse à plus d'un titre par rapport à l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations. Elle évalue un plus grand nombre d'animaux de la première génération de descendants (F1) et traite des paramètres supplémentaires, améliorant ainsi la sensibilité et le niveau des informations qui peuvent être tirées de l'essai. La production de la génération F2 ne faisant en outre pas partie de la configuration de base de l'essai, le nombre d'animaux utilisés est considérablement réduit en cas de recours à cette configuration.
- (5) L'étude étendue sur une génération a été inscrite dans le règlement (CE) n° 440/2008 par le règlement (UE) n° 900/2014 de la Commission <sup>(1)</sup>. Il y a lieu de modifier les annexes IX et X du règlement (CE) n° 1907/2006 afin de préciser les utilisations auxquelles se prête la nouvelle méthode d'essai aux fins de l'application du règlement (CE) n° 1907/2006. À cet effet, un sous-groupe du groupe d'experts de la Commission composé des autorités compétentes pour le règlement REACH et pour le règlement relatif à la classification et à l'étiquetage des substances chimiques (ci-après le «groupe d'experts») a été créé en 2011. D'après les recommandations scientifiques de ce groupe d'experts, il convient que l'étude étendue sur une génération devienne la méthode d'essai privilégiée afin de satisfaire aux exigences en matière d'informations standard définies au point 8.7.3, colonne 1, des annexes IX et X du règlement (CE) n° 1907/2006, en lieu et place de l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations (B.35).
- (6) Il convient que les exigences en matière d'informations standard prévues aux annexes IX et X du règlement (CE) n° 1907/2006 soient limitées à la configuration de base de l'étude étendue sur une génération. Néanmoins, dans certains cas spécifiques, lorsque cela se justifie, il convient que le déclarant puisse proposer la production de la génération F2 ainsi que des cohortes pour les essais DNT et DIT, et que l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) puisse en faire la demande.
- (7) Il y a lieu de veiller à ce que l'étude de toxicité pour la reproduction effectuée conformément au point 8.7.3 des annexes IX et X du règlement (CE) n° 1907/2006 permette une évaluation adéquate des éventuels effets sur la fertilité. Il importe que la durée d'exposition pendant la période qui précède l'accouplement et le choix de la dose soient suffisants pour remplir les objectifs en matière d'évaluation des risques ainsi que de classification et d'étiquetage fixés par le règlement (CE) n° 1907/2006 et par le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil <sup>(2)</sup>.
- (8) Considérant, d'une part, qu'il y a lieu de régler les autres questions scientifiques concernant la valeur de la génération F2 sur la base de données empiriques et, d'autre part, que les substances présentant potentiellement le risque le plus élevé pour les consommateurs et les utilisateurs professionnels devraient être évaluées suivant une approche prudente, il convient que la production et l'évaluation de la génération F2 soient déclenchées pour certaines substances au cas par cas. Le groupe d'experts a recommandé de prévoir un mécanisme de déclenchement fondé sur l'exposition et de l'associer aux utilisations entraînant des expositions pour les consommateurs et les utilisateurs professionnels, dans les points concernés des annexes IX et X du règlement (CE) n° 1907/2006. Il convient d'inclure des critères supplémentaires, sur la base d'éléments de preuve indiquant qu'une substance est préoccupante en fonction des informations sur la toxicité et la toxicocinétique disponibles, afin de permettre d'affiner encore la sélection des substances pour lesquelles une génération F2 devrait être produite et soumise à des essais.
- (9) La neurotoxicité pour le développement et l'immunotoxicité pour le développement sont considérées comme des critères d'évaluation importants et pertinents de la toxicité pour le développement, qui pourraient faire l'objet d'études complémentaires. L'analyse des cohortes DNT et DIT entraîne toutefois d'importants coûts supplémentaires ainsi que des difficultés techniques et pratiques pour les laboratoires d'essais. Par conséquent, il est jugé approprié d'appliquer à l'analyse des cohortes DIT et DNT, ou de seulement l'une d'entre elles, des mécanismes de déclenchement scientifiques spécifiques activés en fonction des préoccupations. Il convient d'établir des règles spécifiques pour l'adaptation des exigences en matière d'informations standard définies au point 8.7.3 des annexes IX et X du règlement (CE) n° 1907/2006, en vue de donner lieu à des essais de neurotoxicité et d'immunotoxicité. Dans les cas où les informations disponibles sur une substance suscitent une préoccupation particulière en matière de neurotoxicité ou d'immunotoxicité, il importe qu'il soit possible d'inclure des cohortes DNT et DIT, ou seulement l'une d'entre elles, moyennant une justification au cas par cas. Des informations existantes tirées de méthodes *in vivo* ou non animales, la connaissance de mécanismes ou de modes d'action pertinents de la substance elle-même, ou des informations existantes sur des substances structurellement apparentées peuvent constituer des éléments de preuve à l'appui de ces préoccupations. Par conséquent, si l'une ou l'autre de ces préoccupations particulières est justifiée, il convient que le déclarant soit tenu de proposer la production de cohortes DNT et DIT, ou seulement de l'une d'entre elles, et que l'ECHA puisse en faire la demande.

<sup>(1)</sup> Règlement (UE) n° 900/2014 de la Commission du 15 juillet 2014 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique, le règlement (CE) n° 440/2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) (JO L 247 du 21.8.2014, p. 1).

<sup>(2)</sup> Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 (JO L 353 du 31.12.2008, p. 1).

- (10) Le point 8.7.3 de l'annexe IX du règlement (CE) n° 1907/2006 prévoit la réalisation d'une étude de toxicité pour la reproduction uniquement si des préoccupations existent du fait de la détection antérieure d'effets nocifs sur les organes ou les tissus reproductifs. Ledit point prévoit que seules les études de toxicité par administration répétée de 28 jours et de 90 jours peuvent fournir de telles informations. Étant donné que les études de dépistage de la toxicité pour la reproduction, telles que les lignes directrices 421 ou 422 de l'OCDE, ou d'autres études par administration de doses répétées peuvent fournir des indications d'effets nocifs sur des paramètres pertinents de la reproduction, pouvant rendre nécessaire la réalisation d'un suivi par une étude étendue sur une génération, il y a lieu de modifier la colonne 1 du point 8.7.3 afin de permettre que de telles études supplémentaires soient prises en considération.
- (11) Afin d'éviter de faire peser une charge disproportionnée sur les opérateurs économiques qui peuvent avoir déjà effectué les essais ou acquis les résultats de l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations, ainsi que pour des raisons de bien-être animal, il y a lieu de considérer que les résumés d'études consistants des études engagées avant la date de l'entrée en vigueur du présent règlement satisfont aux exigences en matière d'informations standard définies au point 8.7.3 des annexes IX et X du règlement (CE) n° 1907/2006.
- (12) Pour des raisons de cohérence, il convient de modifier la colonne 2 du point 8.7.1 de l'annexe VIII du règlement (CE) n° 1907/2006 pour changer la référence croisée à l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations requise au point 8.7.3 de l'annexe IX du règlement (CE) n° 1907/2006 en référence croisée à l'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération.
- (13) Il convient que l'ECHA, en étroite coopération avec les États membres et les parties prenantes, continue d'élaborer des documents d'orientation pour l'application de l'étude étendue sur une génération aux fins du règlement (CE) n° 1907/2006, notamment sur l'application des critères pour les cohortes F2 et DNT/DIT. À cet effet, il importe que l'ECHA tienne pleinement compte des travaux menés par l'OCDE, ainsi que par d'autres groupes compétents de scientifiques et d'experts. En outre, lorsqu'il s'agit de définir la date limite de remise des mises à jour des dossiers fournissant les résultats de l'étude étendue sur une génération, il y a lieu que l'ECHA tienne dûment compte de la disponibilité sur le marché de ce service d'essai.
- (14) Il convient donc de modifier le règlement (CE) n° 1907/2006 en conséquence.
- (15) Les mesures prévues dans le présent règlement sont conformes à l'avis du comité établi en application de l'article 133 du règlement (CE) n° 1907/2006,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

*Article premier*

Les annexes VIII, IX et X du règlement (CE) n° 1907/2006 sont modifiées conformément à l'annexe du présent règlement.

*Article 2*

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 20 février 2015.

*Par la Commission*  
*Le président*  
Jean-Claude JUNCKER

## ANNEXE

Le règlement (CE) n° 1907/2006 est modifié comme suit:

- 1) À l'annexe VIII, dans la colonne 2 («Règles spécifiques applicables aux adaptations par rapport à la colonne 1») du tableau reprenant les informations toxicologiques, le point 8.7.1 est remplacé par le texte suivant:

	<p>«8.7.1. L'étude ne doit pas être réalisée:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— s'il est avéré que la substance est un cancérigène génotoxique et que des mesures appropriées de gestion des risques sont mises en œuvre, ou</li> <li>— s'il est avéré que la substance est un mutagène sur cellules germinales et que des mesures appropriées de gestion des risques sont mises en œuvre, ou</li> <li>— si une exposition humaine peut être exclue, conformément à la section 3 de l'annexe XI, ou</li> <li>— si une étude de toxicité sur le développement prénatal (annexe IX, point 8.7.2) ou soit une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (B.56, LD 443 de l'OCDE) (annexe IX, point 8.7.3), soit une étude pour la reproduction sur deux générations (B.35, LD 416 de l'OCDE) est disponible.</li> </ul> <p>Si une substance est connue pour avoir des effets néfastes sur la fertilité, répond aux critères de classification comme toxique pour la reproduction des catégories 1A ou 1B, 'Peut nuire à la fertilité' (H360F), et que les données disponibles conviennent à une évaluation robuste des risques, il ne sera pas nécessaire de procéder à d'autres essais en matière de fertilité. Il faudra, toutefois, envisager des essais portant sur la toxicité pour le développement.</p> <p>Si une substance est connue pour être à l'origine d'une toxicité sur le développement, répond aux critères de classification comme toxique pour la reproduction des catégories 1A ou 1B, "Peut nuire au fœtus"(H360D), et que les données disponibles conviennent à une évaluation robuste des risques, il ne sera pas nécessaire de procéder à d'autres essais en matière de toxicité pour le développement. Il faudra, toutefois, envisager des essais concernant les effets sur la fertilité.</p> <p>Dans les cas où les effets nocifs potentiels sur la fertilité ou le développement suscitent de sérieuses préoccupations, le déclarant peut proposer de remplacer l'étude de dépistage, selon le cas, par une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (annexe IX, point 8.7.3) ou par une étude de toxicité sur le développement prénatal (annexe IX, point 8.7.2).»</p>
--	---

- 2) À l'annexe IX, dans les colonnes 1 («Informations standard exigées») et 2 («Règles spécifiques applicables aux adaptations par rapport à la colonne 1») du tableau reprenant les informations toxicologiques, le point 8.7.3 est remplacé par le texte suivant:

<p>«8.7.3. Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (B.56 du règlement de la Commission relatif aux méthodes d'essai spécifié à l'article 13, paragraphe 3, ou LD 443 de l'OCDE), configuration de base de l'essai (cohortes 1A et 1B sans extension pour inclure une génération F2), une seule espèce, voie d'administration la plus appropriée, compte tenu de la voie probable de l'exposition humaine, si les études de toxicité par administration répétée disponibles (par exemple, études de 28 jours ou de 90 jours, études de dépistage 421 ou 422 de l'OCDE) indiquent des effets nocifs sur les organes ou les tissus reproductifs ou font apparaître d'autres préoccupations concernant la toxicité pour la reproduction.</p>	<p>8.7.3. Une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération avec l'extension de la cohorte 1B afin d'inclure la génération F2 est proposée par le déclarant ou peut être demandée par l'Agence conformément aux articles 40 ou 41:</p> <p>a) si certaines utilisations de la substance entraînent une exposition significative des consommateurs ou des professionnels, compte tenu, notamment, de l'exposition des consommateurs causée par les articles, et</p> <p>b) si l'une des conditions suivantes est remplie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— la substance présente des effets génotoxiques lors d'essais in vivo de mutagénicité sur des cellules somatiques, ce qui pourrait entraîner son classement comme mutagène de catégorie 2, ou</li> <li>— des éléments indiquent que la dose interne de la substance et/ou de tout métabolite de celle-ci ne peut atteindre son niveau d'équilibre dans les animaux d'essai qu'après une exposition prolongée, ou</li> <li>— des études in vivo ou des méthodes non animales disponibles indiquent un ou plusieurs modes d'action pertinents liés à une perturbation endocrinienne.</li> </ul>
--	---

Une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération comportant des cohortes 2A/2B (neurotoxicité pour le développement) et/ou une cohorte 3 (immunotoxicité pour le développement) est proposée par le déclarant ou peut être demandée par l'Agence conformément aux articles 40 ou 41, en cas de préoccupations particulières liées à la neurotoxicité (pour le développement) ou à l'immunotoxicité (pour le développement) justifiées par l'un des éléments suivants:

- des informations existantes relatives à la substance elle-même et tirées de méthodes *in vivo* ou non animales pertinentes et disponibles (par exemple, anomalies du système nerveux central, preuve d'effets nocifs sur le système nerveux ou immunitaire dans le cadre d'études sur des animaux adultes ou exposés au stade prénatal), ou
- des mécanismes/modes d'action spécifiques de la substance associés à une neurotoxicité (pour le développement) et/ou à une immunotoxicité (pour le développement) (par exemple, inhibition de la cholinestérase ou modifications pertinentes des taux d'hormones thyroïdiennes associés à des effets nocifs), ou
- des informations existantes sur les effets causés par des substances de structure analogue à celle de la substance étudiée, suggérant l'existence de tels effets ou mécanismes/modes d'action.

Afin de préciser les préoccupations relatives à la toxicité pour le développement, d'autres études sur la neurotoxicité pour le développement et/ou l'immunotoxicité pour le développement peuvent être proposées par le déclarant en lieu et place des cohortes 2A/2B (neurotoxicité pour le développement) et/ou de la cohorte 3 (immunotoxicité pour le développement) de l'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération.

Les études de toxicité pour la reproduction sur deux générations (B.35, LD 416 de l'OCDE) lancées avant le 13 mars 2015 sont réputées satisfaire aux exigences en matière d'informations standard.

L'étude est réalisée sur une espèce. La nécessité d'une étude sur une deuxième souche ou sur une deuxième espèce à ce niveau de quantité ou au suivant peut être envisagée et une décision devrait être prise en fonction du résultat du premier essai et de toutes les autres données pertinentes disponibles.»

- 3) À l'annexe X, dans les colonnes 1 («Informations standard exigées») et 2 («Règles spécifiques applicables aux adaptations par rapport à la colonne 1») du tableau reprenant les informations toxicologiques, le point 8.7.3 est remplacé par le texte suivant:

«8.7.3. Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (B.56 du règlement de la Commission relatif aux méthodes d'essai spécifié à l'article 13, paragraphe 3, ou LD 443 de l'OCDE), configuration de base de l'essai (cohortes 1A et 1B sans extension pour inclure une génération F2), une seule espèce, voie d'administration la plus appropriée, compte tenu de la voie probable de l'exposition humaine, sauf si ces données sont déjà fournies en vertu des exigences énoncées à l'annexe IX.

8.7.3. Une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération avec l'extension de la cohorte 1B afin d'inclure la génération F2 est proposée par le déclarant ou peut être demandée par l'Agence conformément aux articles 40 ou 41:

- a) si certaines utilisations de la substance entraînent une exposition significative des consommateurs ou des professionnels, compte tenu, notamment, de l'exposition des consommateurs causée par les articles, et
- b) si l'une des conditions suivantes est remplie:
  - la substance présente des effets génotoxiques lors d'essais *in vivo* de mutagénicité sur des cellules somatiques, ce qui pourrait entraîner son classement comme mutagène de catégorie 2, ou
  - des éléments indiquent que la dose interne de la substance et/ou de tout métabolite de celle-ci ne peut atteindre son niveau d'équilibre dans les animaux d'essai qu'après une exposition prolongée, ou
  - des études *in vivo* ou des méthodes non animales disponibles indiquent un ou plusieurs modes d'action pertinents liés à une perturbation endocrinienne.

Une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération comportant des cohortes 2A/2B (neurotoxicité pour le développement) et/ou une cohorte 3 (immunotoxicité pour le développement) est proposée par le déclarant ou peut être demandée par l'Agence conformément aux articles 40 ou 41, en cas de préoccupations particulières liées à la neurotoxicité (pour le développement) ou à l'immunotoxicité (pour le développement) justifiées par l'un des éléments suivants:

- des informations existantes relatives à la substance elle-même et tirées de méthodes in vivo ou non animales pertinentes et disponibles (par exemple, anomalies du système nerveux central, preuve d'effets nocifs sur le système nerveux ou immunitaire dans le cadre d'études sur des animaux adultes ou exposés au stade prénatal), ou
- des mécanismes/modes d'action spécifiques de la substance associés à une neurotoxicité (pour le développement) et/ou à une immunotoxicité (pour le développement) (par exemple, inhibition de la cholinestérase ou modifications pertinentes des taux d'hormones thyroïdiennes associés à des effets nocifs), ou
- des informations existantes sur les effets causés par des substances de structure analogue à celle de la substance étudiée, suggérant l'existence de tels effets ou mécanismes/modes d'action.

Afin de préciser les préoccupations relatives à la toxicité pour le développement, d'autres études sur la neurotoxicité pour le développement et/ou l'immunotoxicité pour le développement peuvent être proposées par le déclarant en lieu et place des cohortes 2A/2B (neurotoxicité pour le développement) et/ou de la cohorte 3 (immunotoxicité pour le développement) de l'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération.

Les études de toxicité pour la reproduction sur deux générations (B.35, LD 416 de l'OCDE) lancées avant le 13 mars 2015 sont réputées satisfaire aux exigences en matière d'informations standard.»