

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 28 mars 2023

NOTE d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à la publication de la proposition de règlement du parlement européen et du conseil modifiant le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Dans le cadre du Pacte vert pour l'Europe, la Commission Européenne a prévu un renforcement de la législation actuelle afin d'atteindre un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement contre les substances chimiques préoccupantes. Dans sa stratégie pour la durabilité dans le domaine des produits chimiques (CSS) publiée en 2020¹, s'inscrivant dans le cadre du Pacte vert, la Commission Européenne a annoncé une révision du règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (« règlement CLP »).

La Commission Européenne travaille depuis plusieurs mois à définir une révision ciblée de la présente réglementation.

En date du 20 septembre 2022, la Commission a publié un projet d'acte délégué modifiant les annexes du règlement CLP afin d'y introduire de nouvelles classes de dangers². Les nouvelles classes de dangers proposées concernent les propriétés de persistance, de mobilité ou de bioaccumulation dans l'environnement, en lien avec une toxicité pour l'environnement ou la santé humaine (PBT, vPvB, PMT, vPvM), ou encore le caractère perturbateur endocrinien pour la santé humaine et l'environnement. L'Anses a émis le 13 octobre 2022 un avis relatif à la publication du projet d'acte délégué saluant la proposition d'inclure ces nouvelles classes de danger (ANSES, 2022, saisine 2022-SA-0169).

¹ <https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/Strategy.pdf>

² https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13578-Hazardous-chemicals-updated-rules-on-classification-labelling-and-packaging_en

Le 19 décembre 2022³, la Commission Européenne a publié une proposition de texte modifiant le règlement CLP en lui-même. La proposition est mise à consultation publique jusqu'au 30 mars 2023. La proposition de révision du règlement CLP adapte les dispositions du texte pour prendre en compte l'introduction des nouvelles classes de danger. Selon les objectifs énoncés dans le mémorandum introductif à la proposition de texte, elle prévoit également des dispositions concernant :

- la clarification des règles de classement afin de remédier aux lacunes juridiques et aux niveaux élevés de non-conformité du système actuel, en particulier concernant la vente en ligne (ECHA, 2018) et les notifications que les entreprises doivent soumettre aux centres antipoison pour les interventions sanitaires d'urgence,
- l'amélioration de la communication des dangers, notamment concernant la vente en vrac et la vente à distance,
- l'amélioration du recensement et de l'harmonisation des classifications.

Des dispositions concernent également la classification des substances définies comme « multi-constituants » en proposant de réaffirmer que les règles s'appliquant aux mélanges doivent s'appliquer à ces substances.

Les États membres et parties prenantes (notamment des représentants de l'industrie, des ONG, des scientifiques et des organismes d'expertise) ont été consultés à différentes occasions. Dans ce contexte, l'Anses a participé en 2021 aux discussions scientifiques et techniques dans le cadre des réunions des autorités compétentes pour les règlements REACH et CLP (dit CARACAL), en particulier dans le cadre du sous-groupe dédié aux perturbateurs endocriniens du CARACAL, ainsi qu'aux substances persistantes, bioaccumulables et toxiques et les substances persistantes, mobiles et toxiques (des experts invités lors de réunions ad-hoc du CARACAL). Elle a également participé, toujours en 2021, aux consultations publiques sur ces sujets.

La présente note d'appui scientifique et technique, qui s'inscrit dans le prolongement de la saisine du 11 octobre 2022 relative à la proposition d'acte délégué, tient compte des commentaires déjà transmis lors des consultations précédentes et vise à souligner les problématiques critiques que l'adoption de ce texte pourrait poser, à la lumière de l'expérience acquise par l'Anses dans l'application du règlement CLP. Elle explicite et motive les réponses que l'Anses porte dans le cadre de la consultation en cours jusqu'au 30 mars 2023.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

L'Anses a procédé à une analyse critique de la proposition de révision du règlement CLP de la Commission Européenne. Cette analyse a été discutée par le CES REACH lors de sa réunion du 14 février 2023. Le projet de note a été soumis pour relecture et commentaires au CES REACH.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

³ [Révision de la législation de l'UE relative à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022P0360&from=do)

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE DU TEXTE ET CONCLUSIONS

L'Anses salue la proposition de la Commission Européenne concernant l'inclusion des nouvelles classes de dangers comme mentionné dans son avis précédent (Anses, 2022), ce point allant dans le sens de positions soutenues par l'Anses depuis de nombreuses années et de manière réitérée. L'Anses salue également les autres dispositions portées par cette proposition qui visent à améliorer le niveau de protection de la santé des utilisateurs et de l'environnement par un système de classification et d'étiquetage plus clair, plus cohérent et plus complet.

L'Anses souhaite cependant mettre en avant un certain nombre de points qui sont présentés ci-dessous.

Des commentaires plus techniques sont par ailleurs présentés en annexe II.

3.1. Champ d'application du règlement CLP

- Nécessité de poursuivre l'effort d'harmonisation inter-réglementations pour les nouvelles classes de danger

Le règlement CLP est un règlement transversal qui s'applique aux substances et mélanges relevant de différentes réglementations sectorielles, parmi lesquelles les substances chimiques couvertes par le règlement REACH, les substances et produits phytosanitaires ou les substances et produits biocides qui relèvent respectivement des règlements No 1907/2006, No 1107/2009 et No 528/2012.

Concernant certaines nouvelles classes de dangers, telles que PBT⁴/vPvB⁵ et PE⁶, leur évaluation faisait déjà partie intégrante des réglementations REACH et des réglementations relatives aux substances et produits phytosanitaires et biocides. L'introduction dans CLP de critères communs permettra leur application cohérente dans les différentes réglementations. L'Anses rappelle cependant la nécessité de poursuivre cette harmonisation par l'établissement de guides qui préciseront les modalités d'application de ces critères transversaux.

- Absence d'extension du champ d'application du CLP

Contrairement à une option envisagée lors de l'étude d'impact préliminaire (consultation publique de Juin 2021), l'Anses note qu'il n'est plus proposé de modifier le champ d'application du règlement CLP. Celui-ci demeure non applicable aux substances et aux mélanges relevant des périmètres suivants, à l'état fini (article premier du règlement CLP) :

- Médicaments
- Médicaments vétérinaires
- Produits cosmétiques

⁴ PBT : Persistant Bioaccumulable Toxique

⁵ vPvB : très Persistant très Bioaccumulable

⁶ PE : Perturbateur Endocrinien

- Dispositifs médicaux (par exemple: solutions de nettoyage des lentilles de contact)
- Denrées alimentaires ou aliments pour animaux.

L'étude d'impact conclut qu'il n'est pas nécessaire d'étendre le champ d'application du règlement CLP.

Cependant, la non-application du règlement CLP pour les produits finis ci-dessus n'incite pas à la classification des substances qui les composent. Une classification appropriée permet d'informer tous les travailleurs susceptibles de se retrouver exposés aux produits finis dans lesquels se trouvent ces substances. (Anses, 2021 pour exemple sur les médicaments cytostatiques et Anses, 2019 pour exemple sur différents persulfates utilisés dans des produits de traitement des cheveux).

L'Anses s'était prononcée lors des précédentes consultations publiques en faveur d'une meilleure identification et communication des dangers pour ces produits à travers leur étiquetage. Cela permettrait en particulier de renforcer la sécurité des travailleurs qui manipulent ces substances au quotidien.

3.2. Nécessité de clarifier le terme « propriété intrinsèque »

Les principes du règlement CLP se basent sur la notion de propriété intrinsèque mais aucune définition harmonisée de cette notion n'est actuellement présente dans ce règlement. La récente décision du Tribunal général de l'Union européenne d'annuler la classification du dioxyde de titane en tant que substance cancérigène suspectée par inhalation, notamment en raison de différences d'interprétation sur ce terme, pointe l'importance de clarifier ce terme. Ainsi, l'Anses considère qu'il est essentiel d'intégrer une définition de ce terme à la révision du règlement CLP.

3.3. Nécessité de cohérence concernant la clarification des règles de classification s'appliquant aux mélanges et aux substances contenant d'autres substances

Le nouveau texte propose des clarifications quant aux règles de classification s'appliquant aux mélanges⁷ et aux substances⁸ contenant d'autres substances en tant qu'impuretés, constituants ou additifs. Les dispositions actuelles du règlement CLP (article 10(1), article 11(1) en particulier) incluent déjà l'application de règles de calcul sur la base des constituants pour les substances contenant d'autres substances. De plus, l'Anses rappelle que la règle actuelle a également été explicitée par la Commission Européenne en novembre 2020 (ECHA, 2020).

⁷ Un mélange est défini dans le CLP comme un mélange ou une solution constituée de deux substances ou plus.

⁸ Une substance est définie dans le CLP un élément chimique et ses composés, à l'état naturel ou obtenus par un processus de fabrication, y compris tout additif nécessaire pour en préserver la stabilité et toute impureté résultant du processus mis en œuvre, mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de la substance ni modifier sa composition

3.3.1 Définition d'une substance multi-constituants

En particulier, la Commission Européenne propose d'intégrer dans la révision de l'article 2 du règlement CLP qui concerne les définitions, le terme substance « multi-constituants ». D'après cette proposition, le terme « multi-constituants » correspond aux substances qui sont composées de plus d'un constituant. Cependant, l'Anses relève que le terme proposé par la Commission couvre plusieurs types de substances définies dans le règlement REACH et craint des situations de confusion qu'il conviendrait d'éviter :

- Les substances mono-constituant sont définies dans le règlement REACH comme les substances formées d'un constituant principal supérieur ou égal à 80 % de la composition de la substance, les impuretés représentant moins de 20 % de celle-ci.
- Les substances multi-constituants sont définies par le règlement REACH comme des substances avec plus d'un constituant principal. La concentration de chacun de ces constituants principaux est comprise entre 10 et 80 % de la composition de la substance.
- Les substances UVCB (« *Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials* ») comportent divers constituants, dont certains peuvent être inconnus. Leur composition peut varier ou être difficile à prévoir. Les enzymes, les coupes pétrolières ou les huiles essentielles sont des exemples de ce type de substances.

L'Anses note que la définition de substance multi-constituants proposée dans la modification du règlement CLP s'ajoute à celles établies dans le cadre du règlement REACH. Afin d'éviter des confusions avec le terme déjà employé dans le cadre du Règlement REACH, l'Anses propose que le terme soit modifié ou harmonisé tout en prenant en compte les types de substances précédemment décrits. Le fait que la révision du règlement REACH soit retardée appelle à une vigilance supplémentaire dans l'établissement des termes employés dans le règlement CLP. Le terme « substances composées de plus d'un constituant (MOCS : *More Than One Constituents Substances* ») pourrait être une alternative. Enfin, l'Anses recommande de s'assurer que le terme « substance » se réfère toujours à une seule et même notion et soit cohérent avec les textes réglementaires préexistants. L'Anses souligne également l'absence de définition du terme « constituant », ce qui pourrait générer des incertitudes et des non-conformités dans l'application des classifications. Ce terme doit être défini. L'Anses note également que la traduction de « *multi-constituent substance* » en français n'est pas la même dans les guides REACH (substance multi-constituants) et dans la proposition de règlement CLP (substance à plusieurs composants) introduisant une confusion supplémentaire.

3.3.2 Les nombreux travaux préexistants et le consensus scientifique sur la règle des mélanges.

La question de la toxicité présumée d'un mélange contenant plusieurs substances toxiques a fait l'objet de nombreuses études scientifiques. La question de synergies ou d'antagonismes mobilise depuis longtemps la communauté scientifique. Les études toxicologiques et écotoxicologiques pour investiguer les effets combinés n'ont été étudiées et démontrées que pour des mélanges contenant souvent 2 à 3 composés à des concentrations/doses biologiquement actives (Boobis et al., 2011 ; SCHER, SENIHR, SCCS, 2012 ; EFSA, 2013b; Cedergreen,

2014 ; Martin, 2021). Elles montrent que, mis à part pour certains effets synergiques, le concept d'addition des réponses permet de couvrir la toxicité du mélange. Le consensus scientifique (ATSDR, 2004 ; USEPA, 2007 ; SCHER, SCENIHR, SCCS, 2012) s'accorde sur le fait qu'il n'est pas nécessaire de procéder à des tests expérimentaux pour chaque mélange concevable (EFSA, 2019). Plusieurs analyses sur le sujet concluent qu'il est possible d'estimer la toxicité, des mélanges chimiques avec une exactitude et une précision raisonnables, lorsque la toxicité des composants est connue, à la fois pour les effets sur la santé humaine et l'environnement (Kortenkamp et al., 2009 ; SCHER, SCENIHR, SCCS, 2012 ; Van Gestel et al., 2011 ; EFSA, 2013 ; OCDE, 2017 ; Martin et al. 2021). En particulier, les données scientifiques indiquent qu'il est peu plausible que la toxicité d'un constituant soit neutralisée par d'autres constituants d'un mélange. Ces travaux indiquent que l'évaluation de la toxicité d'un mélange sur la base de ses constituants est une approche pertinente.

3.3.3 Classification des substances multi-constituants et des mélanges selon le CLP, le cas des CMR, PE, PBT et PMT.

Dans le règlement CLP actuel, la classification des mélanges, excepté pour les propriétés CMR, peut se faire à partir des données disponibles sur le mélange lui-même. En revanche, pour les propriétés CMR, la classification des mélanges se détermine à partir des constituants présents au-delà des seuils de classification. Les données d'essai sur le mélange lui-même peuvent être prises en compte si et seulement si elles mettent en évidence des effets CMR qui n'ont pas été identifiés grâce aux informations sur chacune des substances qu'il contient, suggérant une synergie (et en aucun cas pour entraîner une sous-classification). Cette règle pragmatique se justifie par le fait que :

- ces propriétés de danger constituent des préoccupations majeures en terme de santé publique ;
- les tests réalisés sur un groupe limité d'animaux ont une capacité restreinte de détecter des effets peu fréquents, en particulier si les constituants sont présents à dose faible, effets qui pourraient néanmoins se manifester au sein d'une population humaine exposée beaucoup plus large ;
- enfin, ces règles se justifient également pour limiter la conduite des tests sur animaux pour les mélanges.

Dans la révision du règlement, la Commission propose de clarifier que les règles pour les propriétés CMR s'appliquant aux mélanges sont transposables aux substances « multi-constituants ». De plus, la Commission propose que l'approche appliquée pour les propriétés CMR s'applique également pour les nouvelles classes de danger (PE pour la santé humaine et l'environnement, PBT/vPvB et PMT/vPvM). Cependant la possibilité de classer sur des données mélanges est formellement exclue pour les propriétés P, B et M.

L'Anses soutient la proposition de la Commission Européenne d'étendre l'approche appliquée aux CMR aux nouvelles classes de danger (PE pour la santé humaine et l'environnement, PBT/vPvB et PMT/vPvM), car ces propriétés constituent également des préoccupations majeures pour la santé et l'environnement.

Concernant l'analogie entre les règles de classification pour les mélanges et les substances multi-constituants, l'Anses souhaite pointer une source potentielle de difficulté dans l'articulation du CLP tel que proposé avec le règlement REACH : les exigences d'informations

telles que définies dans REACH concernent les substances telles que mises sur le marché. En d'autres termes, les tests toxicologiques requis dans REACH doivent être effectués sur les substances (mono, multi-constituants) ou UVCB (substances de composition variable ou inconnue, produits de réaction complexe et matériaux biologiques) contrairement aux mélanges pour lesquels aucun test n'est requis dans le cadre de cette réglementation. Aussi, et de manière plus fréquente que pour les mélanges, des données devraient être disponibles pour les MOCs.

Néanmoins, considérant le principe de réduction de l'expérimentation animale ainsi que le coût et la complexité de certains tests (en particulier pour remplir les critères de classification CMR et PE), il est peu probable de se retrouver dans une situation où des données existent à la fois sur des substances « multi-constituants » et leurs constituants, les adaptations de la colonne 2 des annexes vont pouvoir s'appliquer pour éviter de devoir effectuer des tests. L'analyse effectuée par Martin et *al.* 2021 confirme que des tests concernant la cancérogénicité et/ou la reprotoxicité et/ou la mutagénicité sont rarement voire jamais effectués. L'analyse d'une publication concernant une étude faite sur un modèle *in vitro*, montre que des données sur un modèle unique sont largement insuffisantes pour remplir la définition PE ou pour montrer qu'une substance n'est pas un PE (Anses, 2023).

Aussi, et au regard des revues passées et récentes (voir paragraphe 3.2), la règle des mélanges permet d'assurer un niveau de protection de la santé et de l'environnement acceptable et **a lieu de s'appliquer aux substances multi-constituants**.

L'Anses soutient donc la proposition de la Commission dans son approche de baser la classification des substances multi-constituants pour les propriétés CMR, PE, PBT/vPvB et PMT/vPvM sur les différents constituants, même si des données sur le multi-constituants lui-même ne montre pas d'effet.

L'Anses soutient également la proposition de classer les substances multi-constituants sur la base de données sur le multi-constituants lui-même lorsque ces dernières mettent en évidence un danger qui n'aurait pas été identifié par ailleurs sur la base des constituants.

L'Anses note que la possibilité de prendre en compte les données sur les mélanges entiers n'est pas donnée pour les propriétés P, B et M. **L'Anses souhaiterait que les règles proposées pour les multi-constituants soient appliquées de manière cohérente pour les mélanges pour ces propriétés.**

De manière générale, l'Anses souligne qu'une attention particulière doit être portée aux modifications proposées afin qu'elles soient cohérentes entre elles et avec le texte existant.

En particulier, concernant les mélanges, l'Anses recommande de s'assurer que l'article 6 révisé concernant l'évaluation des mélanges reste cohérent avec :

- les paragraphes sur les mélanges inclus dans chaque classe de danger ;
- les principes d'extrapolation.

De plus, l'Anses note que certains paragraphes apparaissent redondants et pourraient être fusionnés. Il est également important que certains termes et phrases soient clarifiés. Des commentaires détaillés sur les simplifications et clarifications souhaitables figurent dans l'annexe II.

3.4. Réserve sur la possibilité ouverte aux acteurs économiques de fixer des limites de concentration concernant des classifications harmonisées

La révision du texte (article 10(4)) sur les limites de concentrations spécifiques (SCL) donnerait aux fabricants, importateurs ou utilisateurs en aval la possibilité de fixer des limites de concentration spécifiques pour des classifications harmonisées dans le cas où il n'existe pas de SCL harmonisée, contrairement aux dispositions actuelles qui ne le permettent pas.

L'Anses alerte sur le fait que le texte, tel que proposé, donne la possibilité de déroger pour de nombreux mélanges aux classifications harmonisées, en particulier en fixant des SCL supérieures aux limites de concentrations génériques (GCL). Il est noté qu'une absence de SCL harmonisée peut signifier que ce point n'a pas été regardé en détail mais aussi qu'aucune SCL n'a été considérée comme justifiée et que la GCL doit s'appliquer. Cette possibilité ne devrait donc être proposée que pour fixer des SCL inférieures aux GCL. Si des SCL plus élevées sont proposées, elles doivent être associées à des données et à une justification fiable et étayée. Ceci devrait être formalisé dans une proposition de classification et d'étiquetage harmonisé.

De plus, l'Anses attire l'attention des pouvoirs publics sur les valeurs des GCL. Les limites de concentration proposées pour la classification des perturbateurs endocriniens en catégories 1 et 2 (0,1 et 1%, respectivement équivalent à 1 et 10 g/kg) signifient que des constituants présents en deçà de ces seuils n'entraîneront pas la classification des mélanges et substances multi-constituants. Or, il est démontré que les effets de certains perturbateurs endocriniens peuvent être induits à faible dose en particulier en cas d'exposition lors de périodes critiques de sensibilité des organismes (State of the art, 2011). Si les données disponibles ne permettent pas d'identifier des GCL, ces seuils pourraient conduire à une sous-évaluation du danger pour les mélanges et substances multi-constituants contenant des perturbateurs endocriniens.

3.5. Traitement des dossiers de classification initiés par l'ECHA

Avec la modification du CLP proposée, la Commission Européenne pourra mandater l'ECHA ou l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) pour préparer une proposition de classification et d'étiquetage harmonisés des substances.

L'Anses reconnaît la valeur ajoutée de cette proposition puisque cette action permettrait d'augmenter le nombre de propositions de classification et d'étiquetage harmonisés soumis. Cependant, la possibilité d'accorder ce nouveau mandat à l'ECHA nécessite la formalisation des rôles des différents contributeurs, à savoir le rôle de l'ECHA en tant que soumissionnaire du dossier de proposition de classification d'une part, et en tant que coordinateur du processus d'harmonisation d'autre part (vérification de la conformité des dossiers, coordination et présidence du Comité d'évaluation des risques). Une distinction claire des structures chargées de la soumission et de la coordination des dossiers doit être mise en place. L'Anses est attentive à l'égalité de traitement entre les différents dossiers de classification et d'étiquetage harmonisés indépendamment du soumissionnaire. En particulier, le contrôle de conformité doit être effectué dans tous les cas de manière cohérente.

3.6. Points de vigilance concernant la vente en vrac

L'Anses salue l'introduction de dispositions relatives à l'encadrement de la vente en vrac. En effet, sa note d'appui scientifique et technique relative à la vente en vrac (Anses, 2021b) alertait sur les risques concernant la vente de produits chimiques dangereux dans ce cadre. En particulier, il n'existe aucune garantie que l'emballage utilisé par le consommateur respecte l'aptitude à recevoir des produits chimiques (garantie d'absence de déperdition du contenu, résistance, forme n'encourageant pas la curiosité des enfants, contamination croisée ultérieure, etc). Par ailleurs, l'Anses alerte sur la difficulté pour les utilisateurs d'appréhender la problématique de compatibilité chimique entre contenants et contenus, ainsi que sur les possibles interactions avec les résidus provenant des contenus précédents lorsque le choix du contenant est laissé à l'utilisateur. Ces problématiques nécessitent une formation technique spécifique. L'Anses appelle ainsi à renforcer les dispositions proposées pour encadrer la vente en vrac tel que détaillé en annexe 2 et rappelle en particulier sa recommandation de proscrire la vente en vrac pour l'ensemble des substances et mélanges portant une mention de danger H ou EUH.

3.7. Conclusions et recommandations de l'Agence

L'Anses soutient la proposition de la Commission Européenne de révision ciblée du règlement CLP. En effet, cette proposition s'inscrit dans une volonté européenne d'améliorer le cadre réglementaire actuel pour la protection de la santé humaine et environnementale au regard des substances les plus préoccupantes en établissant un système juridiquement contraignant d'identification des dangers. Ceci va dans le sens des positions exprimées par l'Anses.

En complément des commentaires sur la proposition de texte réglementaire en elle-même, l'Anses souligne que la bonne application du règlement CLP nécessite l'existence de données fiables et de bonne qualité. Dans ce cadre, l'Anses insiste sur l'importance de mettre à jour rapidement le règlement REACH pour favoriser la génération d'études utilisables pour la classification et l'étiquetage, en particulier pour les nouvelles classes de danger PE, PBT/vPvB et PMT/vPvM. Cette révision du règlement REACH vise aussi à renforcer l'encadrement des non-conformités d'enregistrement et de ce fait à générer des données pour l'identification des dangers des substances enregistrées.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

Classification, CLP, UVCB

BIBLIOGRAPHIE

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2004. Guidance Manual for the Assessment of Joint Toxic Action of Chemical Mixtures. US Department of Health and Human Services, 107.

Anses (2019). Avis de l'Anses relatif à l'analyse des options de gestions réglementaires pour les persulfates (saisine n° 2019-SA-0011). Maisons-Alfort : Anses, 23 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0011.pdf>

Anses (2021). Avis relatif aux travaux exposant aux cytostatiques. (saisine 2017-SA-0237). [AVIS et RAPPORT de l'Anses relatifs aux travaux exposant aux cytostatiques](#)

Anses. (2021b). NOTE d'appui scientifique et technique relatif à un projet de décret prévoyant une liste d'exceptions à l'obligation de vente en vrac prévue à l'art. L. 120-1 du Code de la consommation pour des raisons de santé publique (saisine 2021-SA-0051). Maisons-Alfort : Anses, 71 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2021SA0051.pdf>

Anses (2022). Avis relatif à la publication de la proposition d'acte délégué de la Commission sur l'intégration de nouvelles classes de dangers dans le règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (CLP). (saisine 2022-SA-0169). <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2022SA0169.pdf?download=1>

Anses. (2023). Note d'appui scientifique et technique relative à l'analyse de l'article de Fouyet et al. (2022) mis en avant par des acteurs économiques pour rejeter une règle de classification proposée par la Commission Européenne. (saisine 2022-AST-0135). Maisons-Alfort : Anses, 12 p.

Boobis AR, Cohen SM, Dellarco V, McGregor D, Meek ME, Vickers C, Willcocks D and Farland W, 2006. IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans. *Critical Reviews in Toxicology*, 36, 781–792.

Cedergreen N, 2014. Quantifying synergy: a systematic review of mixture toxicity studies within environmental toxicology. *PLoS One*, 9, e96580. doi:10.1371/journal.pone.0096580

ECHA (European Chemicals Agency) 2018. Final report on the Forum Pilot Project on CLP focusing on control of internet sales. https://echa.europa.eu/documents/10162/17088/forum_project_report_on_control_of_internet_sales_en.pdf/af16b41f-af9b-348c-facd-ed4b7426f0d8

ECHA (European Chemicals Agency) 2020. Thought starter for discussion on the application of mixture rules for substances containing more than one constituent (including impurities) and potential impacts for REACH dossier evaluation process" discussed at 37th Meeting of Competent Authorities for REACH and CLP, Open session, 17-18 November 2020 CA/74/2020.

EFSA (European Food Safety Authority), 2013a. International framework dealing with human risk 2125 assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal* 2013;11(7): doi: 10.2903/j.efsa.2013.3313

EFSA (European Food Safety Authority), 2013b. EFSA Guidance Document on the risk assessment of Plant Protection Products on bees (*Apis mellifera*, *Bombus* spp. and solitary bees). EFSA Journal 2013;11(7):3295, 268 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3295

EFSA, 2019. Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. EFSA Journal 2019;17(3):5634. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>

Kortenkamp A, Backhaus T and Faust M 2009. State of the Art Report on Mixture Toxicity. Report.391. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report_mixture_toxicity.pdf

Martin O, Scholze M, Ermler S, McPhie J, Bopp S.K, Kienzler A., Parissis N., Kortenkamp A., Ten years of research on synergisms and antagonisms in chemical mixtures: A systematic review and quantitative reappraisal of mixture studies, Environment International, Volume 146, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106206>

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), 2017. Guidance document: Consideration for assessing the risks of combined exposure to multiple chemicals. 104.

SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks), SCCS (Scientific Committee on 2400 Consumer Safety) and SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health 2401 Risks), 2012. Opinion on the Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf

US EPA (US Environmental Protection Agency), 2007. Concepts, methods, and data sources for cumulative health risk assessment of multiple chemicals, exposures and effects: a resource document (Final Report, 2008). 412 pp. Available online: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=190187>

Van Gestel CAM, Jonker MJ, Kammenga JE, Laskowski R and Svendsen C, 2011. Mixture Toxicity. Linking Approaches from Ecological and Human Toxicology. SETAC Press, Pensacola, USA, 320 pp. 2475 ISBN 9781439830086

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Note d'appui scientifique et technique relative à la publication de la proposition de règlement du parlement européen et du conseil modifiant le règlement (ce) n° 1272/2008 du parlement européen et du conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. (saisine 2023-SA-0050). Maisons-Alfort : Anses, 17 p.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*quatrième mandature, du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2023*)

Président

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université Le Havre - Normandie.

Vice-président

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'étude toxicologue – CNRS.

Membres

Mme Sylvie BALTORA-ROSSET – Professeur des Universités (Université Picardie Jules Verne) – Compétences : Chimie analytique et Evaluation des risques.

Mme Isabelle BILLAULT – Maître de conférences (Université Paris Sud-Saclay) – Compétences : Chimie organique et analytique, propriétés physico-chimiques des substances.

M. Christophe CALVAYRAC – Maître de conférence (Université de Perpignan Via Domitia) – Compétences : chimie analytique, devenir environnemental, dégradation biotique et abiotique, microorganismes.

M. Gwenaël CORBEL – Chargé de recherche (CNRS) - Compétences : Synthèse et caractérisation de matériaux inorganiques, nano-matériaux.

M. Richard DANIELLOU – Professeur des universités, vice-doyen UFR (Université d'Orléans) - Compétences : Biochimie, chimie organique, enzymes, cosmétiques.

M. Franck-Olivier DENAYER – Maître de conférences (Université de Lille Droit et Santé) - Compétences : Ecotoxicologie, toxicologie, perturbateur endocriniens, nanoparticules, métaux, végétaux.

Mme Laure GEOFFROY – Ecotoxicologue (INERIS) - Compétences : environnement, ecotoxicologie, nanomatériaux, perturbateurs endocriniens.

M. René HABERT – Professeur des universités émérite (Université Paris Diderot) - Compétences : Endocrinologie, Reproduction, Développement, Perturbateurs endocriniens.

M. Philippe Juvin – Retraité - Compétences : Règlementations françaises et européennes, toxicologie, prévention des risques professionnels.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants (Laboratoire de Fougères – Anses) - Compétences : génotoxicité, toxicologie, valeurs toxicologiques de référence, hépatotoxicité, métabolisme.

M. Nicolas LOISEAU – Chargé de recherche (INRAE) - Compétences : chimie, toxicologie, hépatotoxicologie, QSAR, pharmacologie.

M. Jean MARTINEZ – Professeur émérite (Université de Montpellier (Faculté de Pharmacie)) - Compétences : chimie, pharmacologie, endocrinologie.

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche (CNRS) - Compétences : Risque chimique, analyse socio-économique, incertitude, politique du risque chimique, chimie verte.

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités (Université Le Havre – Normandie) - Compétences : écotoxicologie, contexte réglementaire, endocrinologie, perturbateurs endocriniens.

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'étude toxicologue – CNRS - Compétences : toxicologie, réglementation, santé et sécurité au travail, évaluation des risques.

M. Vincent RICHARD – Ingénieur de prévention (DIRECCTE Normandie) - Compétences : risque chimiques, réglementations, risques sanitaire, ICPE.

M. Bernard SALLES – Professeur de toxicologie, directeur d'unité (Université de Toulouse et INRA) - Compétences : Toxicologie générale, toxicologie et pharmacologie moléculaire, cancérogenèse, nanotoxicologie, modèles cellulaires.

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue (Retraîtée de l'Université de Lorraine) - Compétences : Toxicologie, Méthodes alternatives, santé publique, sécurité sanitaire, santé environnement, évaluation des risques sanitaires.

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire (INRA) - Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Karen BURGA – Cheffe de projets scientifiques – Unité REACH, CLP, PE

Mme Sandrine CHARLES – Cheffe de projets scientifiques – Unité REACH, CLP, PE

Mme Alice MATEUS – Chargée de projets scientifiques – Unité REACH, CLP, PE

Mme Cécile MICHEL – Cheffe de l'Unité REACH, CLP, PE

Mme Elodie PASQUIER – Adjointe à la cheffe d'unité REACH, CLP, PE

Contribution scientifique

Mme Cécilia SOLAL – Chargée d'étude en toxicovigilance – DirDAVS

Mr Stéphane LECONTE - Chargé de projets scientifiques – DER

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR – Anses

ANNEXE 2

Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL amending Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council on classification, labelling and packaging of substances and mixtures		
Section	Text proposal	Proposed modification / comments
Article 1 « Purpose and scope »(1)	In Article 1, the following point (f) is added: '(f) providing an obligation for downstream users, importers and distributors referred to in Article 45(1) to submit information relevant for providing an adequate emergency health response to appointed bodies in accordance with Annex VIII.'	This was highly expected. What is needed is the clarification whether the submission from distributors will be compulsory as it may trigger duplicated submissions for some products. UFI is still the only key to identify sole formulations
Article 2 « definitions »(2)	In Article 2, the following points 7a and 38 are added: '7a. 'multi-constituent substance' means a substance that contains more than one constituent. 38. 'acute toxicity estimates' means numeric criteria according to which substances and mixtures are classified in one of four acute toxicity hazard categories based on the oral, dermal or inhalation exposure route.';	The term is not appropriate. ATE is a value that is defined as the dose level which induces 50% mortality in an acute toxicity study (LD50 or LC50) or the estimated LD50 or LC50 using fixed dose procedure or the acute toxic class method. This value is used to classify a substance into one of several categories. For mixtures, the ATE value is used to estimate the potency of a mixture by calculation. The estimated potency is then used to classify the mixture into a hazard category. The proposed definition of ATE should be revised.

<p>Article 37 « procedure for harmonisation of classification and labelling of substances »(c and f)</p>	<p>Where a competent authority receives a proposal in accordance with paragraph 6, it shall notify the Agency and provide any relevant information on its reason for accepting or refusing the proposal. The Agency shall share that information with the other competent authorities.</p>	<p>Sharing information on the receipt of the proposal with other authorities is useful even prior to a decision so that double work is avoided.</p> <p>However, we wonder if it is necessary to be sat up in a regulation? If kept, it should be discussed how this will be formally done.</p>
	<p>The following paragraphs 7 and 8 are inserted:</p> <p>‘7. The Commission shall adopt delegated acts in accordance with Article 53a to amend Table 3 of Part 3 of Annex VI to this Regulation by inclusion of substances as endocrine disruptor category 1 for human health properties, endocrine disruptor category 1 for environment properties, as persistent, bioaccumulative and toxic or as very persistent and very bioaccumulative together with relevant classification and labelling elements where, on ... [OP: please insert the date = the date of entry into force of Commission Delegated Regulation (EU) ...i.e. delegated act on the new hazard classes - reference to be added once adopted], those substances have been included in the candidate list referred to in Article 59(1) of Regulation (EC) No 1907/2006.</p>	<p>The application date for this provision is too short to consider substances that are under consideration and that will be left in between. The deadline should be modified to consider at least all substances identified in 2023 as a year of transition.</p>

<p>Annexe II 3.4. Refill stations</p>	<p>(c) substances and mixtures are only refilled in suitable and clean packaging without any visible residues, which are cleaned before reuse in case of suspected microbiological or other invisible contamination;</p>	<p>Even if outside the scope of the request, this sentence implies a need to develop a good practice guidance because bulk professionals are not qualified to know whether the packaging brought by consumers 1) is clean, 2) does not contain residues anymore that can react with the substances, 3) is chemically compatible with the substances or mixtures</p>
	<p>(e) overfilling packaging is technically prevented;</p>	<p>This remark is only valid for assisted or accompanied sales, provided that the consumer uses the same packaging format as the original (packaging recognized by the direct debit system). In France, bulk includes the sale of self-service products that can be packaged in packaging brought by the consumer (bag, can).</p>
	<p>(f) filling a substance or mixture into unsuitable packaging is technically prevented</p>	<p>"Bulk sale is defined as the sale to the consumer of products presented without packaging, in quantities chosen by the consumer, in reusable or reusable containers".</p> <p>It will be technically difficult to check whether the packaging is suitable (compatibility, physical criteria, etc.) unless the bulk sale of chemical substances/mixtures is offered in assisted service with deposit and not in self-service.</p> <p>Chemical risks exists related to potential reactions</p>

		<p>between substances and unsuitable containers.</p> <p>Beware also of possible exposure of all consumers if incident in a store</p>
	(g) at the moment of refill, the supplier is reachable for immediate assistance	Not realistic in large store.
	(i) the substances or mixtures provided through a refill station do not react with each other in a way that could endanger clients or staff;	It should be reminded that storage shall be compliant with storage provisions.
	(j) staff of the supplier are appropriately trained to minimise safety risks to consumers, professional users and themselves, and follow the necessary hygiene and cleaning protocols;	<p>As above, sales professionals:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Are not chemists - May not prohibit consumers from using their own packaging. In addition, legal uncertainties exist on who is responsible in the event of an incident in the store - Also consider the possibility of human errors
	(k) no substance or mixture provided through a refill station meets the criteria for classification in any of the following hazard classes:	In accordance with the ANSES recommendations, bulk sale should be prohibited for all substances and mixtures having a H or EUH hazard statement. All the types of hazards (e.g. explosivity, eye irritation..) are not taken into account in this proposal.
Annex II - General remark		There is no provision to avoid possible exposure of consumers or professionals to dust, VOCs, substances emitted during the storage and self-packaging