

# REACH :

## enjeux, leçons et perspectives

### pour Sanofi

*Ingénieur en génie chimique et docteur en chimie organique, après avoir travaillé en Chimie Médicinale puis en Développement de Procédés, ayant passé plus de vingt années sur des sites Seveso seuil haut, Christophe Lusson est responsable de la mise en œuvre de REACH pour tous les produits de la société pharmaceutique Sanofi depuis 2010.*

#### 1 Le règlement REACH

La genèse de REACH<sup>1</sup> a pris de nombreuses années. Mis en œuvre en 2007, le texte principal est d'environ 800 pages. Toutefois, en imprimant l'ensemble des guides techniques disponibles sur le site officiel de l'Agence Européenne des

Produits Chimiques (l'ECHA<sup>2</sup>), on atteint environ 30 000 pages, et chaque mois, ce nombre augmente.

Les objectifs politiques sont très clairs. Le premier est de **mieux connaître les propriétés de danger des produits pour mieux protéger le travailleur, le grand public, ainsi que l'environnement.**

Les deux autres objectifs sont d'**augmenter la compétitivité**

---

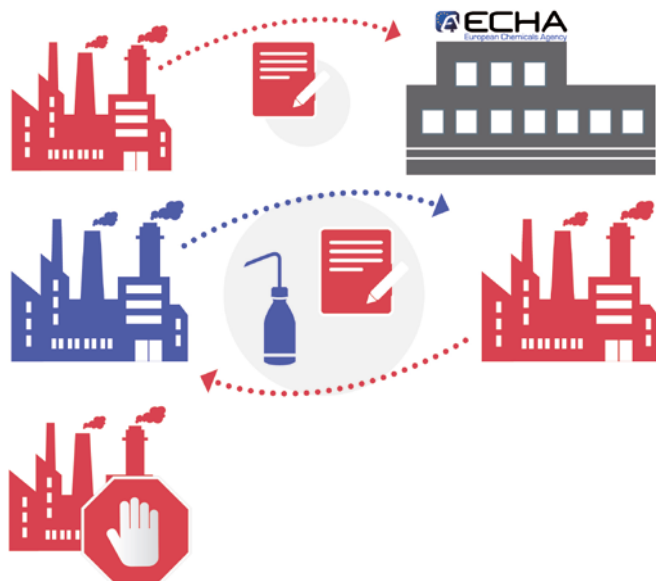
1. REACH (Registration, Evaluation and Authorization (and Restriction) of Chemicals) : règlement de l'Union européenne sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques, entré en vigueur le 1<sup>er</sup> juin 2007, qui rationalise et améliore l'ancien cadre réglementaire sur les produits chimiques. Voir le **Chapitre d'I. Rico-Lattes** dans cet ouvrage *Chimie et expertise, santé et environnement*, coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2016.

---

2. Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) : agence qui joue un rôle central au sein des autorités de réglementation pour la mise en œuvre de la nouvelle législation européenne sur les produits chimiques et entend promouvoir la protection de la santé humaine et de l'environnement ainsi que l'innovation et la compétitivité.

Figure 1

Les principales obligations de REACH pour les industriels : A) transmettre des informations à l'ECHA ; B) les entreprises qui travaillent sur les mêmes produits doivent coopérer pour éviter la redondance des tests et aboutir à la meilleure connaissance accessible sur les propriétés de danger des produits. À signaler que les autorités de contrôle ont la possibilité théorique de bloquer l'activité de production en cas de non-conformité majeure.



## économique européenne et de développer l'innovation.

Les industriels doivent transmettre des informations à l'ECHA pour avoir le droit d'utiliser leurs produits. Il y a une possibilité légale pour les autorités de contrôle de bloquer une activité de production en cas de non-conformité majeure. Un autre point très important : les entreprises, même si elles sont concurrentes entre elles, doivent coopérer à travers des forums, pour au final aboutir à un dossier d'enregistrement qui soit le plus complet possible, et également éviter la redondance des tests.

Les obligations imposées par REACH aux industriels sont résumées dans la **Figure 1**.

De plus, REACH est une réglementation évolutive, et de très nombreuses parties prenantes sont présentes dans les discussions, qu'elles soient politiques, techniques, scientifiques, ou autres : la Commission Européenne, l'ECHA, les repré-

sentants des États membres de l'Union Européenne, des Agences Scientifiques, des associations professionnelles, des organisations non gouvernementales, des partenaires sociaux, etc.

## 2 La mise en œuvre de REACH

L'application de REACH se fait schématiquement en trois étapes : enregistrement, évaluation et autorisation.

### 2.1. L'enregistrement des substances

La première étape est l'enregistrement des substances par les entreprises qui produisent et/ou importent hors de l'Union européenne des composés chimiques au-delà d'une tonne annuelle, avec un étalement dans le temps pour lisser la charge de travail des industriels ainsi que celle des scientifiques et des examinateurs des dossiers.

Globalement, l'idée est de séquencer le travail en enregistrant d'abord les composés les plus susceptibles d'affecter la société au sens large du terme, c'est-à-dire les composés cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques<sup>3</sup> au-delà d'une tonne/

3. Composés cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR) : « mutagènes » désigne les composés capables de provoquer une mutation au sein d'un individu ; « cancérogènes » désigne les composés pouvant entraîner la survenue d'un cancer suite à un mode d'action génotoxique ou non ; « reprotoxiques » sont ceux qui affectent les capacités reproductrices, en réduisant la fertilité ou en entraînant des anomalies du développement prénatal.

an, ainsi que les produits très biopersistants<sup>4</sup>, très bioaccumulatifs<sup>5</sup> dans l'environnement au-delà de 100 tonnes/an, puis les produits à très grand volume, supérieurs à 1 000 tonnes/an, cela avec une échéance à fin novembre 2010. Puis, au 31 mai 2013, les composés au-delà de 100 tonnes/an, et enfin, jusqu'à fin mai 2018, les composés au-delà d'une tonne/an (**Figure 2**).

Certains secteurs d'industrie sont beaucoup plus concernés par une phase qu'une autre : par exemple, les activités de pétrochimie à grand volume étaient plutôt impliquées sur la première tranche, alors que les PME sont plutôt impactées par la troisième échéance.

## 2.2. L'évaluation des dossiers

Les dossiers d'enregistrement sont envoyés à l'ECHA pour être évalués par des examinateurs qui identifient, en association avec des agences des États membres, les composés considérés comme étant « les plus dangereux » (**Figure 3**).

## 2.3. L'autorisation

Après un processus très long et complexe, les composés les plus dangereux peuvent entrer en régime d'autorisation, très contraignant pour les entreprises. En effet, l'autorisation d'utiliser ces produits n'est accordée que pour une durée

4. Biopersistant : se dit d'une substance non ou peu dégradable dans les organismes vivants.

5. Bioaccumulation : processus par lequel une substance du milieu est absorbée et stockée dans un organe d'un être vivant.



**Figure 2**

REACH : l'agenda de l'enregistrement des substances.



**Figure 3**

L'ECHA évalue les dossiers d'enregistrement pour identifier les produits les plus dangereux.

limitée (trois à douze ans), au cas par cas, afin de trouver un produit de substitution. Au final, la mise en régime d'autorisation relève de la Commission Européenne.

## 3 L'impact de REACH sur l'industrie européenne

REACH a un impact considérable sur l'industrie européenne (**Figure 4**). En 2003, le coût estimé pour les trois vagues d'enregistrement de 2010, 2013, 2018 était compris entre trois et cinq milliards d'euros, alors que deux ans après la première vague de 2010, le coût recalculé de cette première vague pour les entreprises atteignait déjà deux milliard d'euros. Très clairement, le coût global des trois vagues d'enregistrement sera supérieur à celui qui avait été estimé au départ.

D'autre part, alors que les conséquences du régime d'au-



Figure 4

REACH impacte le quotidien de l'industrie européenne.

Source : Fabien Malot, photothèque Sanofi.

torisation sont financièrement plus importantes que celles liées aux processus d'enregistrement, aucune évaluation du coût global du processus d'autorisation n'a été réalisée par la Commission.

REACH est une réglementation très complexe à mettre en œuvre qui risque d'entraî-

ner des ruptures d'approvisionnement pour des produits stratégiques, ainsi qu'une charge de travail supplémentaire difficile à absorber pour des PME, donc un risque de distorsion de la concurrence défavorable par rapport à d'autres régions du globe.

#### 4 L'impact de REACH sur l'industrie pharmaceutique

Les constituants du médicament, que ce soient les principes actifs, les excipients ou les emballages, sont exempts du champ d'application de la réglementation REACH (Figure 5). En revanche, les composés chimiques qui rentrent dans la fabrication d'un principe actif sont dans le périmètre de REACH, pour l'enregistrement et pour l'autorisation.

À cet égard, Sanofi est de loin la société pharmaceutique mondiale la plus impactée par la mise en œuvre de REACH, en raison de sa très forte intégration européenne en amont



Figure 5

Les composés chimiques qui rentrent dans la fabrication d'un principe actif sont dans le périmètre de REACH, pour l'enregistrement et pour l'autorisation.

dans la fabrication des principes actifs. En effet Sanofi comporte une importante division de chimie, de biochimie et de biotechnologie, et ses usines sont très majoritairement installées en Europe.

#### 4.1. Les enjeux pour Sanofi

Quelques éléments structurels sont donnés dans l'*Encart* : « *Sanofi, un grand groupe chimique* ». Le groupe a en effet 8 activités (« *business*

### SANOFI, UN GRAND GROUPE CHIMIQUE

Sanofi est un groupe pharmaceutique avec une large couverture mondiale, très engagé dans la recherche et la production de médicaments, de vaccins, de solutions thérapeutiques innovantes. L'une de ses spécificités est d'avoir une très forte activité de production industrielle (notamment de chimie), à contrario d'autres sociétés pharmaceutiques qui sous-traitent cette partie de leur métier, en grande partie à l'extérieur de l'Europe (Figure 6).

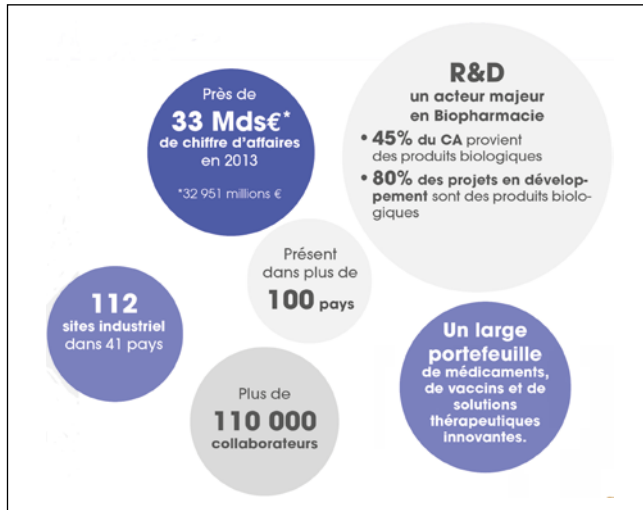


Figure 6

Sanofi est un groupe de santé d'échelle mondiale, engagé dans la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de solutions pour la santé.

Le groupe est en particulier très actif dans le domaine de la chimie et de la biochimie, et monte en puissance dans le domaine de la biotechnologie en recherche, en développement et en production.

À ces titres, Sanofi produit 230 principes actifs dans 14 usines, très majoritairement installées en Europe (Figure 7).



Figure 7

La division chimie et biochimie de Sanofi.

unit ») à prendre en compte, et 30 entités légales réparties dans 8 pays, sur 62 sites. À ce jour, Sanofi été inspecté à vingt reprises par les autorités de contrôle des États membres européens, sans remarque majeure. Entre les deux vagues de 2010 et 2013, une centaine de dossiers ont été enregistrés, et 320 dossiers sont montés ou en cours pour l'échéance de 2018, ce qui correspond à environ un peu plus de 400 dossiers d'enregistrement à bâtir.

Le premier enjeu est stratégique : il faut **assurer la sécurité des patients et éviter une rupture d'approvisionnement dans la fabrication des médicaments**. La menace principale est liée au régime d'autorisation d'un produit chimique utilisé dans la fabrication d'un principe actif, car si l'autorisation n'est pas octroyée, il est impossible de l'utiliser.

Le deuxième point est qu'il faut **réaliser les dossiers d'enregistrement en temps et heure voulus, avec une qualité qui soit acceptable par les autorités**.

Un autre aspect également à prendre en compte est aussi de **s'assurer de la conformité REACH des fournisseurs**. En effet, il pourrait y avoir également une rupture d'approvisionnement si les fournisseurs n'atteignent pas les objectifs d'enregistrement ou d'autorisation.

Un autre enjeu est de bien communiquer et de **défendre les intérêts de l'industrie européenne**, ce qui est réalisé au nom de Sanofi, mais également à travers des associations professionnelles, typiquement en France comme l'Union des Industries Chimiques<sup>6</sup>.

**L'entreprise doit entretenir une bonne image**. Pour cela, il faut, chaque année, investir massivement dans l'hygiène, la sécurité et l'environnement, pour améliorer la protection du travailleur (Figure 8), rendre les procédés robustes, avoir un meilleur contrôle sur l'impact environnemental. À cet égard, la forte implication européenne du groupe permet de valoriser cette démarche d'entreprise citoyenne, alors que dans d'autres régions du globe, les contraintes sont probablement différentes.



Figure 8

Il faut chaque année investir beaucoup dans l'hygiène, la sécurité et l'environnement, pour améliorer la protection du travailleur.

6. L'Union des Industries Chimiques (UIC) agit pour la compétitivité et le développement de l'industrie chimique et de ses applications en France et aux niveaux régional, national et européen. Site : [www.uic.fr](http://www.uic.fr)

Enfin, **il faut une bonne organisation** pour mettre en œuvre cette réglementation complexe dans une structure de grande taille.

#### 4.2. Les enseignements apportés par la mise en œuvre de REACH

La mise en œuvre de REACH est complexe, et il est important de développer des échanges avec les autorités et les pairs, car souvent l'interprétation des textes est difficile, ambiguë voire ambivalente.

Il est aussi nécessaire d'avoir une communication interne adaptée, pour donner du sens au projet. Cela est d'autant plus important que la mise en œuvre est transverse.

L'acquisition de connaissances de propriétés de danger pour de nombreux produits grâce à des développements méthodologiques scientifiques est indéniable et correspond à l'esprit scientifique de la réglementation REACH.

Enfin, il est important de développer la communication formelle le long de la chaîne de vie du produit, que ce soit dans les collaborations avec les fournisseurs ou en interne dans l'entreprise (amont, aval, achat, logistique, hygiène, sécurité, environnement, production...).

REACH est chronophage et budgétivore. Cela pose donc des questions sur la compétitivité économique européenne. REACH est clairement devenu un paramètre que les décideurs doivent intégrer dans la gestion et dans le développement d'une activité, pas à court-terme, mais à plusieurs années. Cela peut même également induire des choix dans des décisions d'investissement en Europe ou ailleurs. Il faut s'atteler également à construire un budget qui soit très évolutif, puisqu'aujourd'hui, personne ne peut pas savoir avec certitude quels seront les produits qui passeront en régime d'autorisation dans les années à venir.

## Les perspectives avec REACH

Comme nous l'avons déjà signalé, le premier objectif est d'assurer la sécurité des patients, et de ne pas se trouver en situation de ne pas pouvoir utiliser un produit qui soit en régime d'autorisation. Le second point est de sécuriser les 320 enregistrements qu'il reste à faire, en optimisant les ressources mises en œuvre dans la constitution des dossiers et poursuivre la démarche permettant d'avoir une meilleure connaissance des produits utilisés et fabriqués.

Sanofi, qui a une très forte activité de chimie en Europe, souhaite également s'impliquer pour défendre les intérêts de la chimie européenne, en communiquant avec les autorités, soit en son nom propre, soit *via* différentes associations professionnelles.

Enfin, REACH peut être un moyen d'augmenter la compétitivité européenne en renforçant la rigueur requise dans l'utilisation des produits chimiques. En effet, si à court terme REACH représente pour Sanofi des contraintes supplémentaires, des coûts d'enregistrement et une surcharge de travail à une période où les questions de compétitivité sont au centre des débats, sur le long terme, cette réglementation et la rigueur qu'elle génère entraîneront un niveau de contrôle accru de l'utilisation des substances chimiques.

Ces facteurs, s'ils sont bien gérés, deviendront un réel avantage compétitif pour les activités de production et pour la chimie du groupe à condition de savoir se remettre en question et proposer des solutions alternatives face à des propositions parfois bureaucratiques et sans réel fondement.