



# **Les besoins de l'industrie en termes d'outils QSARs**

# Données à fournir pour les dossiers REACH

Pour le niveau de quantité le plus faible, les exigences standard sont indiquées à l'annexe VII et, à chaque fois qu'un nouveau seuil de quantité est atteint, les exigences énoncées à l'annexe correspondante viennent s'y ajouter. Les exigences précises en matière d'information diffèrent pour chaque enregistrement, en fonction des quantités, de l'utilisation et de l'exposition.

## Annexe VII – de 1 à 10 tonnes/an

Melting/freezing pt

Boiling pt

Relative density

Vapour pressure

Surface tension

Water solubility

Partition coefficient n-octanol water

Flash point

Flammability

Explosive properties

Self-ignition temperature

Oxidizing properties

Granulometry

Skin irritation or skin corrosion *in vitro*

Eye irritation *in vitro*

Skin sensitisation *in vivo*

*In vitro* gene mutation study in bacteria

Acute toxicity, by oral route

Short-term toxicity testing on invertebrates (preferred species *Daphnia*)

Growth inhibition study aquatic plants (algae preferred)

Degradation, Biotic, Ready biodegradability

# Données à fournir pour les dossiers REACH

---

- Annexe VIII – de 10 à 100 tonnes/an

*In vivo* skin irritation

*In vivo* eye irritation

*In vitro* cytogenicity study in mammalian cells

*In vitro* gene mutation study in mammalian cells

Acute toxicity by inhalation

Acute toxicity by dermal route

Short-term repeated dose toxicity study (28 days) most appropriate route

Screening for reproductive/developmental toxicity

Toxicokinetics

Short-term toxicity testing on fish

Activated sludge respiration inhibition testing

Hydrolysis as a function of pH.

Adsorption/desorption screening

# Données à fournir pour les dossiers REACH

## ● Annexe IX – de 100 à 1000 tonnes/an

Stability in organic solvents

Dissociation constant

Viscosity

*In vivo* somatic cell study

Sub-chronic toxicity study (90 days)

Pre-natal developmental toxicity study

Pre-natal developmental toxicity study (2nd species)

Two-generation reproductive toxicity study

Two-generation reproductive toxicity study (2nd species)

Long-term toxicity testing on invertebrates (*Daphnia*)

Long-term toxicity testing on fish

Simulation testing on ultimate degradation in surface water

Soil simulation testing

Sediment simulation testing

Identification of degradation products

Bioaccumulation in aquatic species, preferably fish

Further information on adsorption/desorption

Terrestrial organisms:

- short-term toxicity to invertebrates
- effects on soil micro-organisms
- short-term toxicity to plants

# Données à fournir pour les dossiers REACH

---

- Annexe X – plus de 1000 tonnes/an

A second *in vivo* somatic cell test

A germ cell mutagenicity test

additional genotoxicity investigations

A long-term repeated toxicity study ( $\geq 12$  months)

Further studies: neurotoxicity

Further studies: immunotoxicology

Carcinogenicity study

Biodeg, further

Fate, further

Terrestrial, long-term toxicity testing on invertebrates

Terrestrial, long-term toxicity testing on plants

Long-term toxicity to sediment organisms

Long-term or reproductive toxicity to birds

Les règles spécifiques énoncées à la colonne 2 des annexes VII à X permettent d'adapter le régime d'essai standard (exemptions techniques ou liées aux voies d'exposition notamment)

# Alternatives à l'expérimentation animale

---

« Le présent règlement devrait assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement ainsi que la libre circulation des substances, telles qu'elles ou contenues dans des préparations ou des articles, tout en améliorant la compétitivité et l'innovation. Le présent règlement devrait aussi promouvoir le développement de méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers liés aux substances. »



- Les essais n'apparaissent pas comme nécessaires du point de vue scientifique :
  - Données non standard, non BPL, mais fiables, données humaines historiques
  - Éléments de preuves (*weight of evidence*) : faisceau convergent de données qui prises isolément ne seraient pas valides
  - **Relation qualitative ou quantitative structure-activité (RSA)**
  - Méthodes *in vitro* « appropriées » (au moins pré-validées par l'ECVAM<sup>1</sup>), à confirmer *in vivo* si nécessaire
  - Regroupement de substances et méthode des références croisées (*grouping of substances and read-across*).

<sup>1</sup>European Centre for the Validation of Alternative Methods

# Conditions d'acceptation des QSARs

---

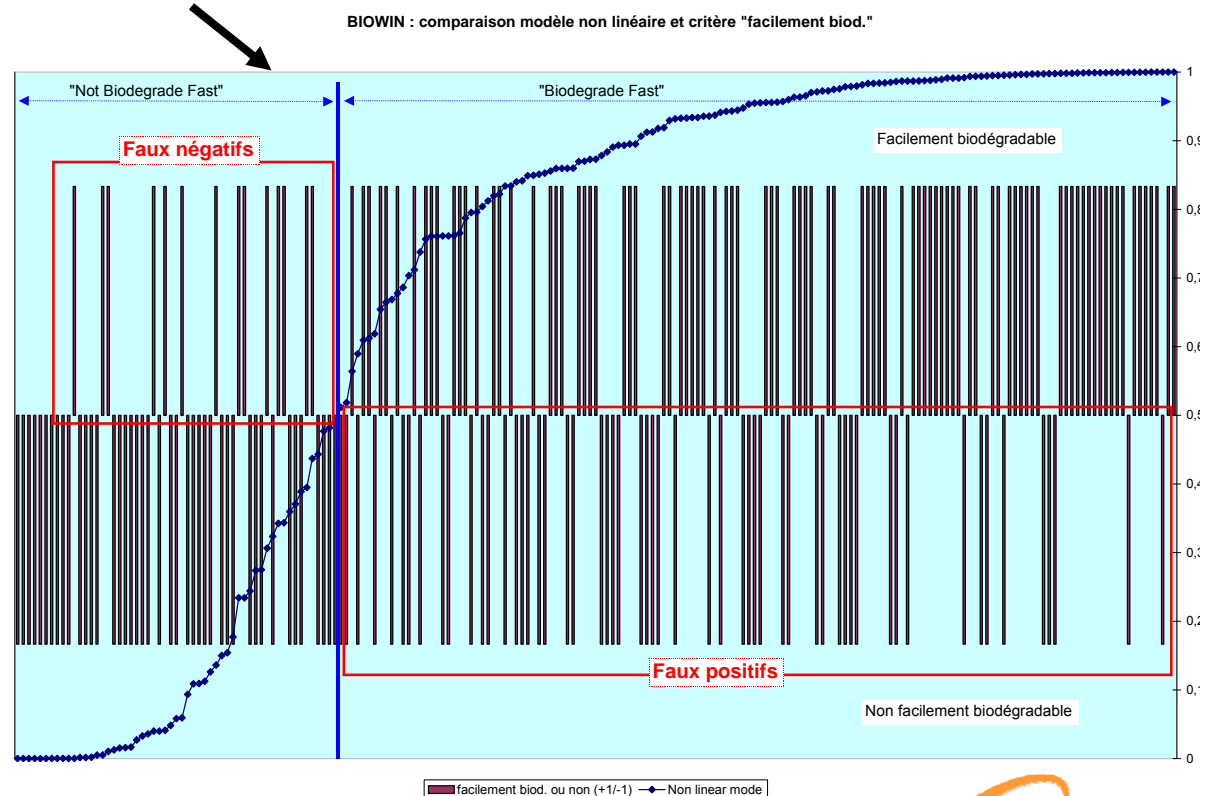
- les résultats sont issus d'un modèle QSAR dont la validité scientifique a été établie,
- la substance relève du domaine d'applicabilité du modèle QSAR,
- les résultats conviennent pour la classification et l'étiquetage, et/ou pour l'évaluation des risques, et
- une description suffisante et fiable de la méthode appliquée est fournie.
- En collaboration avec la Commission, les États membres et les parties intéressées, l'Agence Européenne des Produits Chimiques élabore et fournit des orientations en évaluant quelles QSARs satisferont à ces conditions et fournit des exemples.

# Quelques exemples

- EPIWIN : adoubé par l'US-EPA ... et gratuit !
  - Propriétés physico-chimiques : BP, MP, log Kow, Koc, Koa, solubilité eau, photodégradation, hydrolyse, PV, H, BCF
  - ECOSAR: toxicité aiguë/chronique algues, daphnies, poissons
  - BIOWIN: Potentiel de biodégradation

- DEREK/METEOR

- Évaluation de 10 à 35 % des substances soumises
- Cancérogénèse :
  - Sensibilité 56%
  - Faux positifs 30 %
- Génotox bactérienne
  - Sensibilité 80 %
  - Faux positifs 22 %
- Sensibilisation cutanée
  - Sensibilité 63 %
  - Faux positifs 28 %



# Perspectives

---

- Fiabilité des bases de données expérimentales utilisées pour les modèles
- Sélection des propriétés nécessitant le plus une modélisation
- Attention aux domaines de validité des QSARs
- Des attentes fortes pour les substances des futurs enregistrements, plus pauvres en données expérimentales