

Guide pratique

Comment utiliser et déclarer les R(Q)SA

Version 3.1 – Juillet 2016

ABC

Version	Modifications	Date
Version 1.0	Première version	Mars 2010
Version 2.0	Révision de la structure et du contenu du Guide pratique. La mise à jour comprend les éléments suivants: <ul style="list-style-type: none"> • Correction des liens hypertextes défectueux dans le document. • Modifications des captures d'écran de l'IUCLID et amélioration du texte associé pour plus de clarté. • La section 2 intitulée «Comment bien démarrer avec les R(Q)SA» aborde les outils développés dans le cadre de projets de recherche et développement. 	Décembre 2012
Version 3.0	Révision de la structure et du contenu du Guide pratique. La mise à jour comprend les éléments suivants: <ul style="list-style-type: none"> • Mise à jour des informations figurant aux sections 2 et 3. • Ajout d'une section (section 4) contenant des exemples pratiques de méthodes permettant d'évaluer la fiabilité des prévisions RQSA à l'aide de programmes RQSA. • Ajout d'un appendice (appendice 1) contenant des exemples (liste non exhaustive) de programmes de R(Q)SA disponibles pour chacun des effets figurant dans le règlement REACH. 	Mars 2016
Version 3.1	Révision de la section 3.4 reflétant les changements induits par IUCLID 6.	Juillet 2016

Référence: ECHA-16-B-09-FR
Cat. Numéro: ED-AE-10-005-FR
ISBN: 978-92-9495-207-3
ISSN: 1831-6735
DOI: 10.2823/915520
Date de publ.: Juillet 2016
Langue: FR

© Agence européenne des produits chimiques, 2016
Page de couverture © Agence européenne des produits chimiques

Si vous avez des questions ou des commentaires concernant ce document, veuillez les envoyer (en mentionnant la référence et la date de publication) à l'aide du formulaire de demande d'informations. Ce formulaire est disponible sur la page «Contact» du site web de l'ECHA à l'adresse suivante:

<http://echa.europa.eu/contact>

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.

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

1. INTRODUCTION	4
2. COMMENT BIEN DEMARRER AVEC LES R(Q)SA	5
2.1 Définitions	5
2.2 Caractérisation de la substance	5
2.3 Résultats expérimentaux	5
2.4 Conditions d'utilisation des résultats de R(Q)SA.....	6
2.5 Stratégie d'utilisation des résultats de R(Q)SA	6
3. COMMENT VERIFIER UNE PREVISION R(Q)SA	7
3.1 Le modèle R(Q)SA est-il valable?.....	7
3.2 La substance relève-t-elle du domaine d'applicabilité du modèle R(Q)SA?.....	8
3.3 La prédiction est-elle appropriée aux fins de la classification et de l'étiquetage et/ou de l'évaluation des risques?	10
3.4 Comment consigner les prévisions R(Q)SA dans IUCLID	11
4. EXEMPLES PRATIQUES	16
4.1 Log Kow (EPI Suite)	16
4.2 Biodégradabilité facile (VEGA)	19
4.3 Toxicité à court terme pour les poissons (ECOSAR)	22
4.4 Toxicité aiguë pour les rats (T.E.S.T.)	28
APPENDICE 1. MODELES RQSA PAR RAPPORT AUX EFFETS DECRITS DANS REACH	32
APPENDICE 2. AUTRES DOCUMENTS D'ORIENTATION ET LIENS	39

1. Introduction

L'annexe XI du règlement REACH prévoit la possibilité d'adapter le régime d'essais standard à travers l'utilisation de méthodes ne faisant pas appel à des essais, telles que les relations (quantitatives) structure-activité [R(Q)SA], lorsque certaines conditions sont remplies.

Le présent guide pratique complète le chapitre consacré aux R(Q)SA du guide pratique intitulé «How to use alternatives to animal testing to fulfil your information requirements for REACH registration» (Comment utiliser des méthodes de substitution aux essais sur les animaux pour satisfaire à vos exigences d'information dans le cadre de l'enregistrement au titre du règlement REACH).

Il fournit un aperçu des principaux aspects qu'il convient de prendre en compte lors de la prédiction des propriétés d'une substance à l'aide de modèles R(Q)SA comme défini dans le règlement REACH - aspects également pris en compte par l'ECHA lors de l'évaluation des résultats de R(Q)SA. Ce guide présente également des exemples utiles de bonnes pratiques en matière de prévisions reposant sur des logiciels de R(Q)SA en libre accès largement utilisés.

La section 2 du présent document fournit des informations générales sur les R(Q)SA et leurs modalités d'utilisation.

La section 3 décrit les conditions qui doivent être remplies pour une utilisation des prévisions R(Q)SA au titre du règlement REACH. Il est conseillé aux déclarants d'ajouter de façon explicite ces considérations dans leurs dossiers d'enregistrement.

La section 4 présente des exemples pratiques reposant sur des programmes de R(Q)SA en libre accès largement utilisés.

L'appendice 1 fournit des exemples (une liste non exhaustive) des programmes de R(Q)SA disponibles pour chacun des effets requis au titre du règlement REACH.

L'appendice 2 fournit des liens vers d'autres documents d'orientation et outils qui permettent de mieux comprendre l'utilisation des RQSA.

2. Comment bien démarrer avec les R(Q)SA

2.1 Définitions

Les modèles relation structure-activité (RSA) et relation quantitative structure-activité (RQSA) - désignés collectivement par le terme R(Q)SA - sont des modèles théoriques pouvant être utilisés quantitativement ou qualitativement pour prédire les propriétés physico-chimiques, biologiques [p. ex. un effet (éco)toxicologique] et de devenir dans l'environnement des composés à partir des connaissances relatives à leur structure chimique.

Une RSA est une relation qualitative entre une (sous-)structure et la présence ou l'absence d'une propriété ou d'une activité considérée.

Une RQSA est un modèle mathématique qui associe un ou plusieurs paramètres quantitatifs dérivés de la structure chimique, à une mesure quantitative d'une propriété ou d'une activité.

Dans le présent document, la substance chimique dont l'effet est estimé au moyen d'un modèle R(Q)SA est appelée «substance chimique cible». Dans d'autres documents, le terme anglais «target chemical» désignant la substance chimique cible peut être remplacé par «query compound» ou «input structure».

2.2 Caractérisation de la substance

La structure chimique doit être bien définie, conformément au [Guide pour l'identification et la désignation des substances dans le cadre de REACH](#). Pour les substances multiconstituants, chaque constituant individuel doit être pris en considération. La composition des substances bien définies doit également comprendre les impuretés connues (et les additifs, le cas échéant).

Pour les substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matières biologiques (UVCB), un jugement d'experts est nécessaire pour établir s'il est possible d'identifier des structures représentatives de la substance. Il convient également d'identifier les produits de transformation stables. Une représentation structurale appropriée de la substance chimique (SMILES, fichier mol, etc.) est généralement requise.

2.3 Résultats expérimentaux

De manière générale, si des résultats expérimentaux (mesurés) fiables et adéquats sont disponibles, ceux-ci prévalent sur les valeurs estimées pour l'évaluation des risques et la classification et l'étiquetage de la substance.

Ainsi, avant d'utiliser des modèles R(Q)SA pour prévoir une propriété spécifique d'une substance, il importe en premier lieu de recueillir toutes les informations disponibles sur cette substance. De nombreuses sources d'informations existent et sont mentionnées dans le [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique - Chapitre R.3: Collecte d'informations](#).

Parmi ces sources, la [boîte à outils QSAR](#) de l'OCDE contient l'un des plus larges recueils de données publiques disponibles et fournit des informations détaillées sur ses modalités d'utilisation.

En outre, la plupart des logiciels de R(Q)SA indiquent si leur ensemble de formation¹ contient des résultats expérimentaux pour la substance chimique cible. Lorsque c'est le cas, et s'il existe suffisamment d'éléments indiquant que les données expérimentales sont de qualité, l'utilisateur doit faire prévaloir ces données expérimentales existantes sur les données de prévision.

2.4 Conditions d'utilisation des résultats de R(Q)SA

Plusieurs modèles R(Q)SA ont été intégrés dans des logiciels faciles à utiliser. Toutefois, une certaine expérience et une bonne compréhension des R(Q)SA sont nécessaires pour pouvoir en vérifier la fiabilité et le caractère adéquat.

Les résultats de R(Q)SA peuvent remplacer les essais lorsque les conditions définies à l'annexe XI (1.3) du règlement REACH sont remplies:

- (i) la validité scientifique du modèle R(Q)SA doit avoir été établie;
- (ii) la substance doit relever du domaine d'applicabilité du modèle R(Q)SA;
- (iii) la prévision doit être conforme au cadre réglementaire; et
- (iv) les informations doivent être solidement étayées.

Une évaluation des trois premiers points doit être incluse dans le dossier d'enregistrement lorsque les propriétés de la substance sont prédites à l'aide de modèles R(Q)SA.

La section 3 du présent guide pratique fournit des informations détaillées sur les modalités de réalisation de cette évaluation.

2.5 Stratégie d'utilisation des résultats de R(Q)SA

Il est généralement recommandé d'utiliser les résultats de R(Q)SA dans le cadre d'une approche des éléments de preuve ou en tant qu'informations complémentaires. Les prévisions R(Q)SA peuvent, par exemple, appuyer des résultats d'essais n'ayant pas été effectués conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ou conformément à des lignes directrices acceptées, lorsque celles-ci coïncident avec les résultats expérimentaux. La compilation de plusieurs prévisions de qualité non attribuable ne peut constituer en soi une adaptation.

Lors de l'utilisation des R(Q)SA, **il est recommandé** au déclarant **d'exécuter tous les modèles R(Q)SA** disponibles pour l'effet à considérer, notamment lorsque les modèles sont indépendants les uns des autres (p. ex. les algorithmes fondés sur différents descripteurs, alertes structurelles ou ensembles de formation). Une correspondance entre les prévisions issues de modèles R(Q)SA indépendants et scientifiquement validés renforce leur fiabilité.

Lorsque des prévisions ne remplissent que certaines des conditions énoncées à l'annexe XI (1.3) du règlement REACH, celles-ci doivent être écartées ou, lorsque l'utilisateur estime qu'elles présentent un intérêt, la raison pour laquelle ces prévisions sont fournies doit être expliquée. Si les autres prévisions (valides et adéquates) révèlent de petites différences quantitatives, le résultat le plus conservateur doit être sélectionné en vue d'un examen plus approfondi. Si ces autres prévisions révèlent des différences quantitatives significatives, le déclarant doit décider si ces différences sont susceptibles d'affecter l'évaluation des risques

¹ Ensemble de données utilisé pour élaborer le modèle R(Q)SA.

(visant à démontrer une utilisation en toute sécurité) et/ou la classification et l'étiquetage.

Si le résultat de la prévision R(Q)SA est un résultat quantitatif, **plus celui-ci est proche d'un seuil réglementaire, plus son degré d'exactitude doit être élevé**. Par exemple, si un modèle R(Q)SA prévoit une CL₅₀ (à 96 heures pour les poissons) de 1,2 mg/L, il est nécessaire de s'assurer de l'entière fiabilité de cette valeur prévisionnelle pour que la CL₅₀ réelle de la substance ne se situe pas en dessous du seuil réglementaire de 1 mg/L défini par le règlement CLP. En revanche, si aucun des résultats de R(Q)SA (résultats les plus défavorables et résultats extrêmement conservateurs compris) ne dépasse le seuil réglementaire concerné, il est possible de renoncer à l'étude expérimentale.

3. Comment vérifier une prévision R(Q)SA

3.1 Le modèle R(Q)SA est-il valable?

Comme indiqué à l'annexe XI (1.3) du règlement REACH, la validité du modèle R(Q)SA est la première condition qui doit être remplie pour qu'un résultat de R(Q)SA puisse être utilisé. Pour vérifier la validité d'un modèle R(Q)SA, l'ECHA suit les principes de validation des modèles R(Q)SA définis par l'OCDE². Ces cinq principes sont les suivants:

1. **Un effet défini:** le modèle utilisé doit prévoir le même effet qui serait mesuré pour satisfaire aux exigences énumérées aux annexes VII à X du règlement REACH. Les prévisions issues d'un modèle prévoyant de façon générique la «mutagénicité» ne peuvent, par exemple, être acceptées en tant que telles. Le modèle doit prévoir un résultat d'essai «positif», «négatif» ou «ambigu» lors d'un essai de mutation réverse sur des bactéries (p. ex. test de Ames requis à l'annexe VII, point 8.4.1, du règlement REACH). Une prévision globale portant sur la «dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) pour une toxicité à doses répétées» issue d'un ensemble de formation de données LOAEL fondées sur un éventail de modes d'action, d'organes cibles, d'espèces ou de protocoles d'essai constitue un autre exemple d'effet trop peu précis. Ce principe est lié à l'adéquation des prévisions décrite ci-après.
2. **Un algorithme non ambigu:** l'algorithme sur lequel repose le modèle doit garantir la transparence et la reproductibilité du calcul. Les prévisions issues d'un modèle utilisant un algorithme qui ne permet pas (à l'ECHA) de vérifier son fonctionnement et dont les prévisions ne peuvent pas être reproduites peuvent difficilement être acceptées. Il convient notamment d'être prudent lorsque des méthodes non transparentes et difficilement reproductibles ont été utilisées pour élaborer le modèle R(Q)SA (p. ex. des réseaux neuronaux artificiels utilisant de nombreux descriptifs structurels).
3. **Un domaine d'applicabilité défini:** le domaine d'applicabilité et les limitations du modèle doivent être décrits pour permettre l'évaluation du domaine d'applicabilité de la prévision concernée (voir section 3.2 du présent document). Les méthodes les plus utilisées pour décrire le domaine d'applicabilité consistent à prendre en compte l'intervalle des descripteurs individuels et la présence de fragments structuraux dans l'ensemble de formation. Les prévisions issues d'un modèle ne contenant aucune information sur le domaine d'applicabilité ne peuvent être acceptées.

² [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2007\)2](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2007)2)

- Mesures appropriées en ce qui concerne le degré d'ajustement, la robustesse et la prévisibilité:** ce principe traduit la nécessité d'une validation statistique du modèle. Des statistiques relatives à la validation interne (degré d'ajustement et robustesse) et la validation externe (prévisibilité) doivent être disponibles. Par exemple, les statistiques portant sur le modèle de régression peuvent être consignées en utilisant le coefficient de corrélation (R^2), le coefficient de corrélation par validation croisée (p. ex. dans le cadre d'une procédure «leave-one-out») (Q^2) ou l'erreur type du modèle (s). Il convient de noter qu'un R^2 inférieur à 0,7, un Q^2 inférieur à 0,5 ou un s supérieur à 0,3 sont des signes d'un niveau de performance potentiellement insuffisant du modèle R(Q)SA. La validation externe doit avoir été effectuée dans le cadre d'une prévision des composés issue d'un ensemble externe, c'est-à-dire n'ayant pas été utilisé dans le cadre de l'élaboration du modèle. Les statistiques relatives à la validation externe permettent d'estimer l'incertitude associée aux prévisions.
- Une interprétation mécanistique, lorsque cela est possible:** une justification du lien de causalité entre les descripteurs utilisés dans le modèle et l'effet prévu renforce la fiabilité des prévisions. Un modèle RSA de prévision de la sensibilisation cutanée peut, par exemple, reposer sur des alertes structurelles. Si un lien entre les alertes structurelles et la sensibilisation cutanée (par exemple, le fait qu'ils contiennent des groupes électrophiles capables de se lier aux protéines) est établi, la fiabilité de la prévision s'en trouve accrue, car il est possible d'interpréter le résultat du modèle.

En règle générale, il est recommandé de joindre au dossier d'enregistrement un modèle bien documenté ou un format de communication d'un modèle R(Q)SA (QMRF). Voir le Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.6: R(Q)SA et regroupement de substances chimiques (R.6.1.9.1) pour plus d'informations sur le QMRF. La [base de données sur les modèles R\(Q\)SA du JRC](#) (inventaire QMRF) vise à fournir des informations sur les modèles R(Q)SA soumis au JRC dans le cadre d'une évaluation par les pairs.

Il n'existe - et il n'est prévu - aucune procédure d'adoption formelle des modèles R(Q)SA au titre du règlement REACH. La validité, l'applicabilité et l'adéquation des modèles R(Q)SA sont évaluées de façon individuelle à l'aide de la prévision générée pour la substance chimique cible.

REMARQUE: Un modèle R(Q)SA valable ne conduit pas nécessairement à une prévision valable. Il est nécessaire d'évaluer si la substance relève du domaine d'applicabilité du modèle R(Q)SA, si les résultats sont adéquats aux fins de la classification et de l'étiquetage et/ou de l'évaluation des risques, et si une documentation suffisante et fiable de la méthode appliquée est fournie.

3.2 La substance relève-t-elle du domaine d'applicabilité du modèle R(Q)SA?

Il est important de vérifier que la substance cible relève du domaine d'applicabilité du modèle. Le concept de domaine d'applicabilité a été introduit pour évaluer la probabilité qu'une substance chimique soit couverte par l'ensemble de formation du modèle R(Q)SA. Les prévisions qui sortent du domaine d'applicabilité ne sont normalement pas fiables et leur utilisation est difficilement justifiable. Une approche pratique visant à vérifier si une substance relève du domaine d'applicabilité consiste à contrôler les éléments suivants:

- Domaine du descripteur:** comme indiqué dans la section précédente, le domaine d'applicabilité d'un modèle peut reposer sur l'intervalle des descripteurs des substances chimiques présents dans les ensembles de formation (tels que la masse moléculaire, le log Kow, etc.). Par conséquent, si ces intervalles ont été décrits, les utilisateurs de

modèles R(Q)SA sont tenus de vérifier que la substance chimique cible tombe dans ces intervalles. Les descripteurs sont censés respecter une distribution normale. En cas d'écart significatif, il convient de les justifier. Des clusters de données ou d'autres anomalies dans la distribution des données (pour les variables dépendantes, les variables indépendantes ou pour les deux) peuvent invalider le modèle et la prévision qui en découle.

- 2. Domaine du fragment structural:** les utilisateurs de modèles R(Q)SA sont tenus de vérifier que les (sous-)structures (c'est-à-dire les groupes fonctionnels ou fragments significatifs) de leur substance chimique cible sont représentées dans l'ensemble de formation. Les utilisateurs de modèles R(Q)SA sont également tenus de vérifier que leur substance chimique cible ne contient pas un nombre plus élevé d'un fragment donné que le maximum défini pour l'ensemble des composés de l'ensemble de formation (p. ex. si la substance chimique cible contient deux groupes hydroxyles et qu'un des composés de l'ensemble de formation n'en contient que deux, la substance chimique cible peut être considérée comme se situant hors du domaine d'applicabilité).
- 3. Domaines mécanistique et métabolique, lorsque cela est possible:** la vérification de ces points est complexe, mais très utile pour renforcer la fiabilité de la prévision. L'une des approches peut consister à utiliser la boîte à outils QSAR de l'OCDE. La fonctionnalité «profiling methods» (méthodes de profilage) de cet outil permet de définir si la substance chimique utilise un mécanisme d'action pertinent non couvert par le modèle R(Q)SA (c'est-à-dire non couvert par son domaine d'algorithme ou mécanistique), tandis que la fonctionnalité «Metabolism/Transformations» (Métabolisme/Transformations) - également disponible dans le module «Profiling» (Profilage) de la boîte à outils QSAR - permet de définir les métabolites/produits de dégradation qu'il convient de prendre en compte. Certaines éventuelles différences significatives en matière d'absorption, de distribution, de métabolisme ou d'élimination entre la substance chimique cible et la substance chimique présente dans l'ensemble de formation peuvent également invalider la prévision issue d'un modèle par ailleurs valide. Les outils ne tiennent pas spécifiquement compte de ces considérations et il peut être nécessaire de les traiter séparément du modèle.
- 4. Analogues dans l'ensemble de formation:** la présence d'analogues structuraux dans l'ensemble de formation du modèle renforce la fiabilité de la prévision. Par conséquent, lorsque l'ensemble de formation est disponible - et lorsque le logiciel ne le fait pas automatiquement - l'utilisateur doit rechercher les analogues proches manuellement (pour les petits ensembles) ou à l'aide d'un outil informatique offrant une fonctionnalité de recherche structurale.
- 5. Exactitude des prévisions issues de modèles pour les analogues:** en cas de substances identiques à la substance cible, et si les résultats expérimentaux en ce qui concerne l'effet concerné sont connus (tels que les analogues dans les ensembles de formation, les ensembles de validation ou toute autre source), le modèle peut être exécuté pour prévoir ces analogues et comparer ces prévisions avec les résultats expérimentaux (pour voir le degré d'exactitude du modèle pour ces substances similaires).
- 6. Considérations relatives à certaines substances spécifiques:** premièrement, comme mentionné à la section 2.2, il convient d'accorder une attention particulière aux UVCB, aux substances multiconstituants, aux additifs, aux impuretés, aux métabolites et aux produits de dégradation. Deuxièmement, la plupart des modèles R(Q)SA sont élaborés pour des substances chimiques organiques et ne tiennent pas compte des spécificités de certains types de substances chimiques, tels que les substances ionisables (p. ex. les sels, les acides et les bases faibles), les substances de masse moléculaire importante (p. ex. les polymères), les substances potentiellement hydrolysables (p. ex. les esters, les carbamates), les agents tensio-actifs (p. ex. chaîne

hydrocarbonée à tête hydrophile) et les isomères (p. ex. les stéréoisomères, les tautomères).

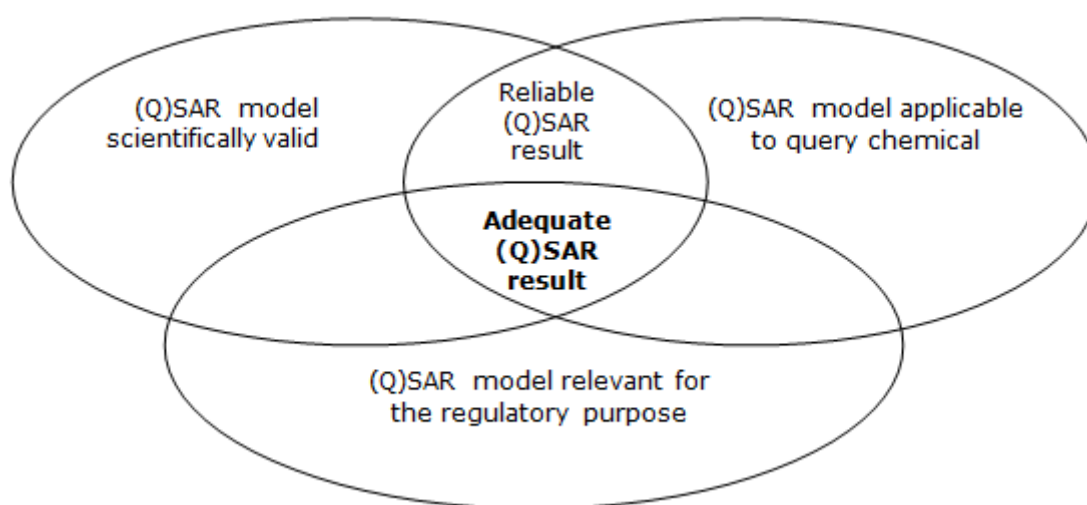
3.3 La prédiction est-elle appropriée aux fins de la classification et de l'étiquetage et/ou de l'évaluation des risques?

Pour qu'une prévision R(Q)SA soit adéquate, elle doit être non seulement fiable (c'est-à-dire issue d'un modèle R(Q)SA valide et située dans son domaine d'applicabilité), mais également pertinente au regard de la prise de décisions réglementaires.

L'adéquation de la prévision aux fins de la classification et de l'étiquetage (C&L) et/ou de l'évaluation des risques est très dépendante de l'effet. Des informations supplémentaires peuvent être nécessaires pour évaluer l'adéquation de la prévision établie dans le cadre d'une décision réglementaire.

Par conséquent, la validité (les cinq principes de l'OCDE sur la validité scientifique d'un modèle sont-ils respectés?), l'applicabilité (des prévisions fiables peuvent-elles être attendues si le modèle est appliqué à la substance cible?) et la pertinence (les informations qui sont nécessaires pour l'évaluation des risques et/ou la classification et l'étiquetage ont-elles été établies?) doivent être évaluées pour chaque prévision individuelle.

Figure 1: Critères permettant d'identifier un modèle de R(Q)SA adéquat



(Q)SAR model scientifically valid

Reliable (Q)SAR result

Adequate (Q)SAR result

(Q)SAR model relevant for the regulatory purpose

(Q)SAR model applicable to query chemical

Modèle R(Q)SA scientifiquement valide

Résultat de R(Q)SA fiable

Résultat de R(Q)SA adéquat

Modèle R(Q)SA pertinent à des fins réglementaires

Modèle R(Q)SA applicable à la substance chimique cible

La classification et l'étiquetage, ainsi que l'évaluation des risques doivent répondre à des critères bien définis en matière de tests (et d'effets), de seuils et d'analyse des incertitudes.

Ainsi, les résultats issus de modèles R(Q)SA doivent être équivalents aux résultats issus de l'essai expérimental obligatoire.

Quelques exemples d'inadéquations figurent ci-dessous:

- il n'existe encore aucun modèle R(Q)SA capable de couvrir entièrement la complexité des effets de niveau supérieur (tels que la toxicité à doses répétées ou la toxicité pour la reproduction). Pour l'heure, l'utilisation des R(Q)SA en tant qu'informations indépendantes pour ces effets ne peut être acceptée. Les essais de toxicité à doses répétées fournissent notamment de nombreux points d'informations sur les effets sur certains tissus spécifiques (toxicité pour certains organes cibles) et la dose sans effet nocif observé (NOAEL) ne peut être le seul élément pris en compte. En effet, les résultats relatifs aux effets sont nécessaires pour déclencher d'autres tests, tels que ceux portant sur la toxicité pour la reproduction, ou aux fins de la classification STOT SE/RE (toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique/exposition répétée).
- Si un résultat quantitatif est nécessaire [p. ex. pour établir une dose dérivée sans effet (DNEL) ou aux fins de la classification], mais que le modèle ne fournit que des prévisions qualitatives (p. ex. un résultat négatif ou positif), le modèle est probablement inadéquat.
- Le degré d'incertitude associé aux prévisions proches des seuils réglementaires doit faire l'objet d'un examen attentif. Par exemple, si la DL_{50} par voie orale chez le rat ne dépasse pas le seuil de classification, mais que l'erreur type du modèle et/ou l'erreur d'estimation est supérieure à cet écart, alors la prévision est probablement inadéquate.
- Conformément aux exigences définies pour un essai de mutation réverse sur des bactéries (test de Ames), des résultats expérimentaux couvrant les cinq souches bactériennes en présence et en l'absence d'activation métabolique (S9) doivent figurer dans l'ensemble de formation du modèle R(Q)SA. Ces informations doivent figurer dans la documentation relative au modèle et, dans la mesure du possible, dans le rapport de prévision.
- Les modèles R(Q)SA de prévision de la toxicité pour les poissons dans le cadre desquels les résultats expérimentaux relatifs aux substances chimiques utilisées dans l'ensemble de formation ont été obtenus conformément à ligne directrice n°204 de l'OCDE (études de 14 jours) ne peuvent être utilisés pour prévoir la toxicité à long terme pour les poissons en raison d'une durée d'essai trop courte.
- Les modèles R(Q)SA de prévision de la biodégradation à demi-vie d'un composé ne peuvent être utilisés seuls pour remplacer un essai de simulation, étant donné qu'ils ne permettent pas d'identifier les produits de dégradation (exigences figurant à l'annexe IX du règlement REACH, section 9.2.3).

3.4 Comment consigner les prévisions R(Q)SA dans IUCLID

Comme indiqué précédemment aux sections 2.4, 3.1, 3.2 et 3.3, les informations suivantes doivent être consignées dans IUCLID:

- informations sur la validité du modèle R(Q)SA;
- vérification du fait que la substance relève du domaine d'applicabilité du modèle R(Q)SA; et
- évaluation de l'adéquation des résultats aux fins de la classification et de l'étiquetage et/ou de l'évaluation des risques.

Ces trois informations doivent être collectées conformément au format de communication d'un modèle R(Q)SA (QMRF) et au format de prévision d'un modèle R(Q)SA (QPRF).

Ces formats sont disponibles respectivement aux chapitres R.6.1.9.1 et R.6.1.10.1 du [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique](#).


Le QMRF est normalement fourni par le concepteur du modèle, tandis que le QPRF est lié à la prévision et doit être élaboré par le déclarant grâce aux informations figurant dans le rapport et le manuel du logiciel.

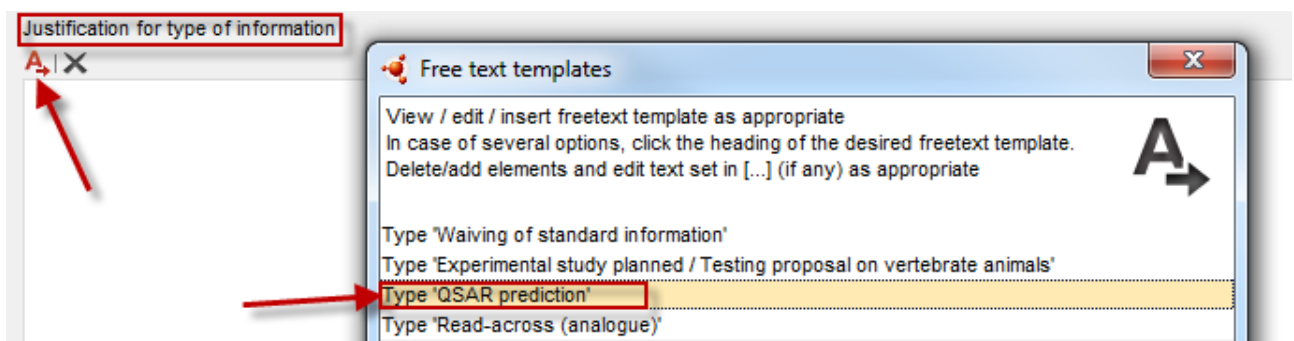
La fiche d'étude relative à une prévision R(Q)SA doit être consignée dans IUCLID de la façon suivante.

Partie «Administrative data»

- Le champ «Type of information» doit indiquer «(Q)SAR».
- Le champ «Adequacy of study» permet d'indiquer si l'estimation est utilisée comme étude clé, comme étude justificative ou dans une approche des éléments de preuve.
- Le champ «Reliability» indique le score de fiabilité, sachant que, pour les prévisions R(Q)SA, il doit normalement être de 2 au maximum.

The screenshot shows the 'Administrative data' section of the IUCLID interface. It contains several dropdown menus and checkboxes. A red box highlights the 'Endpoint' section, which includes 'partition coefficient', 'Type of information' (set to '(Q)SAR'), and 'Adequacy of study' (set to 'weight of evidence'). Another red box highlights the 'Reliability' dropdown menu, which is set to '2 (reliable with restrictions)'. There are also checkboxes for 'Robust study summary', 'Used for classification', and 'Used for SDS', and a 'Study period' field.

- Le champ «Justification for type of information» peut être utilisé pour consigner les informations équivalentes aux informations figurant dans le QMRF et le QPRF. Un modèle de texte peut être inséré dans ce champ en cliquant sur le bouton  et en sélectionnant «Type 'QSAR prediction'».



- Le QMRF et le QPRF peuvent également être ajoutés dans le champ «Attached justification».

Attached justification	
Attached justification	Reason / purpose
QPRF_constituent1.docx	(Q)SAR prediction reporting (QPRF)
QMRf_modeIX.docx / 24.	(Q)SAR model reporting (QMRf)

Partie «Data Source»

- Le champ «Title» est prévu pour le nom et la version du programme et/ou le titre de la publication. Le champ «Year» est prévu pour l'année de diffusion du programme ou la publication du modèle R(Q)SA. En outre, le champ «Bibliographic source» doit contenir des informations sur le modèle R(Q)SA.
- Le champ «Data access» contient des informations sur l'accessibilité du modèle.

Data source ^

Reference										
Title	Author	Reference type	Year	Bibliographic source	Testing labo...	Report no.	Compan...	Company s...	Report d...	Remarks
EPI Suite Version 4.11			2012	KOWWIN - Meylan and Howard (19...						

Data access

data published ... Other ... Remarks ...

Partie «Materials and methods»

Le champ «Guideline» (dans le tableau «Test guideline») ou le champ «Principles of method if other than guideline» doit être rempli.

- Dans le champ «Guideline», l'utilisateur peut sélectionner «other guideline» et rédiger un texte dans le champ adjacent. Ce texte peut, par exemple, faire référence au chapitre R.6 du Guide REACH sur les RQSA ou aux lignes directrices utilisées pour générer les données contenues dans l'ensemble de formation.
- L'utilisateur peut également fournir plus de détails ou de références sur le modèle de R(Q)SA dans le champ «Principles of method other than guideline».

Materials and methods ^

Test guideline			
Qualifier	Guideline	Version / remarks	Deviations
	other: REACH Guidance on QSARs R.6		

Principles of method if other than guideline

Meylan, W.M and P.H Howard. 1995. Atom/fragment contribution method for estimating ocanol-water partition coefficients. J. Pharm. Sci. 84: 83-92

Partie «Test materials»

- Le champ «Test material information» doit contenir un lien vers la substance pour laquelle la prévision est effectuée.

- La note SMILES doit être indiquée dans le champ «Specific details on test material used for the study».



The screenshot shows a form titled "Test material" with a dropdown arrow. Under "Test material information", there is a text input field containing "4-Methyl-2-hexene". Below this, under "Specific details on test material used for the study", there is another text input field containing the SMILES string "SMILES: CCC(C)C=CC". This field is highlighted with a red rectangular box. The form also includes standard UI elements like a search icon, a close button, and a dropdown arrow.

Remarque: la substance enregistrée peut contenir plus d'un constituant et/ou impureté. Dans de tels cas, il peut être utile de préparer une fiche d'étude individuelle et un QPRF pour chaque constituant/impureté afin de pouvoir tenir compte de chaque substance chimique séparément (cela est recommandé si les constituants ont des propriétés différentes et que, dès lors, des modèles différents, des évaluations différentes, etc., doivent être appliqués).

Partie «Results and discussion»

- Le résultat de R(Q)SA doit être indiqué dans les champs structurés prévus pour le résultat. Cela permet à l'utilisateur de transférer automatiquement les informations depuis ces champs vers le rapport sur la sécurité chimique (CSR) lors de l'utilisation du générateur de rapports d'IUCLID. La liste des champs qui doivent être remplis dans la partie «Results and discussions» variera en fonction de l'effet.

Par conséquent, nous recommandons aux utilisateurs de consulter le manuel intitulé «How to prepare registration and PPORD dossiers» (Comment préparer un dossier d'enregistrement et un dossier RDAPP) pour obtenir des informations sur la façon d'enregistrer les résultats.

4. Exemples pratiques

Cette section décrit la façon d'évaluer la fiabilité des prévisions RQSA. L'évaluation dépend du logiciel et de l'effet cible. Les exemples cités dans cette section reposent sur des programmes informatiques en libre accès largement utilisés. Le fait que ces programmes soient cités comme exemples ne signifie pas que ceux-ci sont approuvés par l'ECHA.

Habituellement, l'utilisation des RQSA est réservée aux experts. L'objectif de ces exemples pratiques est de permettre à des utilisateurs moins expérimentés d'utiliser et d'interpréter des RQSA pour certains effets (comme ceux qui apparaissent dans les exemples suivants).

Les programmes utilisés dans ces exemples peuvent prévoir plusieurs effets. Toutefois, seul un effet par programme (correspondant à une exigence au titre du règlement REACH) a été utilisé dans chaque exemple. Dans la plupart des cas, les prévisions pour différents effets issues du même programme sont consignées (et peuvent être évaluées) de la même façon.

Les quatre effets prévus dans les exemples suivants sont: le log Kow, la biodégradabilité facile, la toxicité à court terme pour les poissons et la toxicité aiguë pour les mammifères. Ces effets ont été sélectionnés comme représentatifs des exigences relatives aux propriétés physico-chimiques, de devenir dans l'environnement, écotoxicologiques et toxicologiques.

4.1 Log Kow (EPI Suite)

a) Introduction

Le coefficient de partage n-octanol/eau est une des exigences du règlement REACH qui s'applique à toutes les substances produites ou importées en quantité supérieure à une tonne/an (annexe VII du règlement REACH). Il est souvent exprimé en tant que valeur logarithmique appelée «log Kow» ou «log P».

De nombreux modèles RQSA permettent de prévoir le log Kow. KOWWIN, qui fait partie de EPI Suite, est l'un des programmes les plus utilisés. KOWWIN utilise une méthode de «constante fragmentale» pour prévoir le Kow. Les méthodes de constante fragmentale divisent la structure chimique en de plus petits fragments structurels (atomes ou groupes fonctionnels plus larges). Chaque fragment est associé à un coefficient d'une valeur prédéterminée appelé constante fragmentale. La prévision de la valeur log Kow est obtenue en additionnant toutes les constantes fragmentales apparaissant dans la structure chimique.

La version de EPI Suite™ en vigueur lors de la rédaction du présent manuel était la version 4.11. C'est donc celle-ci qui a été utilisée pour cet exemple.

Lien vers le programme de R(Q)SA: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>

b) Comment vérifier la fiabilité de la prévision

Informations sur le modèle RQSA	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
Description de l'algorithme	Disponible dans la rubrique d'aide de KOWWIN ³ , dans la section «Methodology».	Voir la section 3.1 du présent guide pratique.

³La rubrique d'aide de KOWWIN est accessible en cliquant sur l'onglet «Help» en haut de la fenêtre KOWWIN.

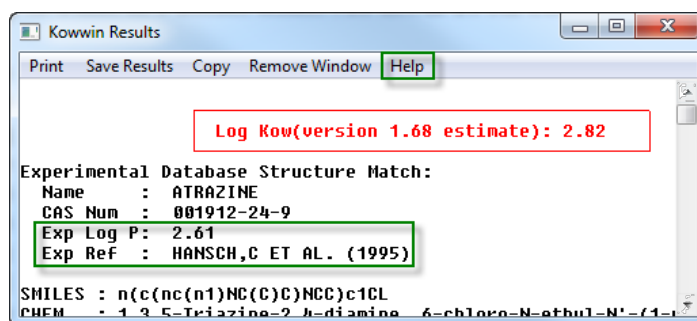
Statistiques (degré d'ajustement et robustesse)	Disponible dans la rubrique d'aide de KOWWIN, dans la section «Accuracy & Domain».	Voir la section 3.1 du présent guide pratique.
Informations sur le domaine d'applicabilité	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
Domaine d'applicabilité général (classes chimiques couvertes/non couvertes par le modèle)	Sur la page d'accueil de EPI Suite [« <i>The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals are generally outside the domain.</i> » (Le domaine d'application prévu est celui des substances chimiques organiques. Les substances chimiques non organiques et organométalliques ne relèvent généralement pas de ce domaine.)] et dans la rubrique d'aide de KOWWIN, dans les sections «Ionisation» et «Zwitterion Considerations».	Comme indiqué à la section 3.2, point 6, du présent guide pratique, une attention particulière doit être accordée à certains types de substances chimiques. Certaines «corrections» ont été intégrées au logiciel KOWWIN pour affiner le faible degré de prévisibilité des substances ionisables et zwitterioniques.
Domaine du descripteur	Dans la rubrique d'aide de KOWWIN, dans la section «Accuracy & Domain».	L'utilisateur doit vérifier que la substance chimique cible se situe dans l'intervalle de masse moléculaire des composés figurant dans l'ensemble de formation (à savoir entre 18 et 720).
Domaine du fragment structural	La fenêtre de résultats de KOWWIN énumère les fragments (et leur nombre) trouvés dans la substance chimique cible. L'appendice D de la rubrique d'aide de KOWWIN donne le nombre maximal de fragments présents dans chacun des composés de l'ensemble de formation.	L'utilisateur doit vérifier que le nombre de chacun des fragments trouvés dans la substance chimique cible (colonne «NUM» dans la fenêtre de résultats de KOWWIN) ne dépasse pas le nombre maximal de fragments présents dans chacun des composés de l'ensemble de formation (colonne «Training set/Max» de l'appendice D de la rubrique d'aide de KOWWIN). Remarques sur les sous-structures spécifiques: - pour certaines sous-structures, KOWWIN indique des facteurs de correction. Lorsque c'est le cas, l'utilisateur doit procéder à la même vérification que celle mentionnée précédemment pour le nombre de fragments; - pour certaines sous-structures, le coefficient a été estimé (si c'est le cas, cela est indiqué dans la fenêtre de résultats de KOWWIN). Il convient de garder à l'esprit que cette estimation ajoute un certain degré d'incertitude à la prévision globale.

Ensemble de formation et ensemble de validation	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
	<p>Les ensembles de formation et de validation peuvent être téléchargés en cliquant sur les liens situés en bas de la page «Accuracy & Domain» de la rubrique d'aide de KOWWIN.</p> <p>Le premier lien donne accès à un fichier Excel contenant les noms chimiques et les valeurs expérimentales et estimées du log Kow. http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>Le second lien mène à un document SDF contenant les mêmes informations que le fichier Excel, ainsi que des informations structurales⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	<p>L'utilisateur doit vérifier s'il existe des analogues proches dans les ensembles de formation et de validation (soit manuellement dans le fichier Excel, soit automatiquement grâce au fichier SDF). Le cas échéant, l'utilisateur doit vérifier le degré d'exactitude avec lequel ceux-ci ont été prévus par KOWWIN.</p>

c) Informations complémentaires relatives à EPI Suite

- Les fichiers d'aide de EPI Suite n'offrent pas exactement la même table des matières pour les différents programmes d'estimation (p. ex. KOWWIN, BIOWIN, etc.). L'utilisateur doit donc consulter chaque fichier d'aide spécifique pour identifier les informations qui lui seront nécessaires pour vérifier la fiabilité de la prévision (comme c'est le cas dans le tableau KOWWIN précédent).
- Plusieurs programmes de EPI Suite présentent le résultat expérimental de la substance chimique cible si celui-ci fait partie de l'ensemble de formation ou de validation. KOWWIN contient une base de données d'environ 13 500 log Kow expérimentaux et si une valeur de log Kow expérimentale est disponible pour la substance chimique cible, celle-ci s'affiche dans la fenêtre «Results» (voir l'encadré vert dans la figure ci-dessous). Dans ce cas, il est recommandé de consigner ces données expérimentales et l'estimation fournie par EPI Suite dans deux fiches d'étude distinctes.

⁴ De nombreux outils permettent de lire les fichiers SDF. Ces outils permettent aux utilisateurs de visualiser les substances chimiques, de rechercher les analogues structuraux les plus proches ou de rechercher des sous-structures spécifiques. Certains de ces outils sont en libre accès (p. ex. Knime ou la boîte à outils ROSA de l'OCDE).



4.2 Biodégradabilité facile (VEGA)

a) Introduction

La biodégradabilité facile est une exigence du règlement REACH qui s'applique à toutes les substances chimiques produites ou importées en quantité supérieure à une tonne/an (annexe VII du règlement REACH). Le principal résultat d'un essai de biodégradabilité facile est la classification de la substance chimique en tant que «facilement biodégradable» ou «difficilement biodégradable».

La plateforme VEGA contient plusieurs modèles R(Q)SA destinés à mesurer divers effets. L'un de ces modèles prévoit la biodégradabilité facile (modèle développé par l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Ce modèle repose sur des alertes structurelles.


Il comprend quatre ensembles de sous-structures (fragments) qui sont classés comme «difficilement biodégradables», «potentiellement difficilement biodégradables», «facilement biodégradables» et «potentiellement facilement biodégradables». Une substance chimique est toujours considérée comme non biodégradable lorsqu'au moins un fragment associé à une «biodégradabilité difficile» est trouvé.

La version de VegaNIC en vigueur lors de la rédaction du présent manuel était la version 1.1.0. C'est donc celle-ci qui a été utilisée pour cet exemple.

Lien vers le programme de R(Q)SA: <http://www.vega-qsar.eu/>

b) Comment vérifier la fiabilité de la prévision

Informations sur le modèle R(Q)SA	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
Description de l'algorithme	Dans le document intitulé «Guide to Ready Biodegradability Model» ⁵ (sections 1.2, 1.4 et 1.5).	Voir la section 3.1 du présent guide pratique.

⁵ Ce guide peut être téléchargé à partir du programme VEGA en cliquant sur l'onglet «SELECT», puis sur l'onglet «Environ», et enfin sur l'icône point d'interrogation  situé à côté du libellé «Ready Biodegradability model (IRFMN)».

Statistiques (degré d'ajustement et robustesse)	Dans le document intitulé «Guide to Ready Biodegradability Model» (section 1.6).	Voir la section 3.1 du présent guide pratique.
---	--	--


Informations sur le domaine d'applicabilité	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
Domaine d'applicabilité général (classes chimiques couvertes/non couvertes par le modèle)	Certaines informations sont disponibles dans le rapport de prévision de Vega.	<p>Un nombre inférieur à trois «étoiles jaunes» dans la section 1 du rapport Vega révèle la présence d'au moins un problème et indique un risque que la prévision ne soit pas fiable. Le cas échéant, l'utilisateur est tenu d'examiner ce problème de manière approfondie. Les problèmes sont présentés en détail à la section 3.2 du rapport VEGA.</p> <p>En outre, comme indiqué à la section 3.2, point 6, du présent guide pratique, une attention particulière doit être accordée à certains types de substances chimiques.</p>
Domaine du descripteur	Non applicable étant donné que le modèle repose uniquement sur des fragments/alertes structurelles.	<p>L'ensemble de formation du modèle repose sur des essais effectués conformément à la ligne directrice n° 301C de l'OCDE. Lors de l'utilisation de cette ligne directrice, certaines substances ont mené à des résultats peu fiables (p. ex. substances à faible solubilité dans l'eau, substances volatiles ou substances absorbantes). Par conséquent, si la substance cible présente une faible solubilité dans l'eau, une pression de vapeur élevée ou un log Kow élevé, il convient de garder à l'esprit que la prévision est susceptible d'être erronée.</p> <p>L'utilisateur doit également vérifier s'il existe des analogues proches dans l'ensemble de formation (notamment si la substance cible présente une masse moléculaire importante).</p>

Domaine du fragment structural	Dans le document intitulé «Guide to Ready Biodegradability Model» et dans le rapport de prévision de Vega.	Si la substance chimique cible ne contient aucun des fragments énumérés aux sections 1.4 et 1.5 du guide du modèle, aucune prévision n'est fournie par le modèle. Par ailleurs, lorsque la section 3.2 du rapport de prévision de VEGA indique un indice ACF (Atom Centred Fragments similarity check) inférieur à 1, cela signifie qu'au moins un fragment centré sur un atome de la substance chimique cible n'a pas été trouvé dans les composés de l'ensemble de formation (ou est rarement présent). Dans ce cas, l'utilisateur doit déterminer si ces fragments manquants/rares (énumérés à la section 4.1 du rapport, le cas échéant) pourraient avoir un impact sur la biodégradation.
--------------------------------	--	---

Ensemble de formation et ensemble de validation	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
	Dans le fichier intitulé «Training set (plain text with SMILES)» ⁶ .	Le fichier contient la notation SMILES des composés de l'ensemble de formation et de l'assortiment test. La section 3.1 du rapport VEGA présente les composés les plus similaires trouvés dans l'ensemble de formation et dans l'assortiment test. L'utilisateur doit vérifier dans cette section si ces composés sont très similaires à la substance chimique cible et si le résultat expérimental coïncide avec la prévision.

c) Informations complémentaires relatives à VEGA

Si un résultat expérimental pour la substance chimique cible figure dans l'ensemble de formation ou dans l'assortiment test, celui-ci apparaît dans le rapport VEGA (à la section 1 du rapport). Le cas échéant, l'utilisateur doit rechercher des informations plus détaillées sur cet essai - par exemple en recherchant cet essai expérimental dans la boîte à outils RQSA - et fournir les informations relatives à cet essai dans une fiche d'étude consacrée uniquement à cette étude expérimentale.

⁶ Ce fichier peut être téléchargé à partir du programme VEGA en cliquant sur l'onglet «SELECT», puis sur l'onglet «Environ», et enfin sur l'icône point d'interrogation  situé à côté du libellé «Ready Biodegradability model (IRFMN)».

4.3 Toxicité à court terme pour les poissons (ECOSAR)

a) Introduction

La toxicité à court terme pour les poissons est une exigence du règlement REACH qui s'applique à toutes les substances chimiques produites ou importées en quantité supérieure à 10 tonnes/an (annexe VIII du règlement REACH). L'effet qu'on cherche à établir est la CL₅₀, c'est-à-dire la concentration létale à 50 % des poissons.

Le programme de classification ECOSAR (ecological structure activity relationships) est un recueil de modèles ROSA d'estimation de la toxicité aquatique, y compris la toxicité à court terme pour les poissons. La plupart des modèles d'ECOSAR sont fondés sur la relation entre le log Kow et la toxicité (CL₅₀ ou CE₅₀) et tiennent compte de différentes classes structurelles.

REMARQUE: En ce qui concerne EPI Suite et ECOSAR, ECOSAR fait l'objet d'un développement et d'une maintenance en tant que programme autonome. Bien que la version la plus récente d'ECOSAR (v.1.11) soit intégrée dans la dernière version de EPI Suite (v.4.11), il est conseillé d'utiliser le programme autonome d'ECOSAR, car celui-ci informe l'utilisateur lorsqu'une valeur expérimentale est disponible pour la substance

Lien vers le programme de R(Q)SA: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

b) Comment vérifier la fiabilité de la prévision

Informations sur le modèle R(Q)SA	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
Description de l'algorithme	Dans la rubrique d'aide d'ECOSAR ⁷ , dans la section «Interpreting QSAR Class Ref Docs» et dans chacun des documents «QSAR Equation Document» des différentes classes chimiques.	Voir la section 3.1 du présent guide pratique.
Statistiques (degré d'ajustement et robustesse)	Dans la rubrique d'aide d'ECOSAR, dans chacun des documents «QSAR Equation Document» des différentes classes chimiques.	Voir la section 3.1 du présent guide pratique. L'utilisateur doit par exemple vérifier que: <ul style="list-style-type: none"> - R^2 (coefficient de corrélation ou de détermination) n'est pas trop bas (c'est-à-dire pas en dessous de 0,7), - les points d'informations sont en nombre suffisant. Ces points sont particulièrement importants, car les plusieurs des classes ECOSAR ne contiennent qu'un seul ou peu de points d'informations, ce qui peut entraîner des prévisions peu fiables, - la régression linéaire n'est pas conçue à partir de points d'informations dispersés.

⁷ L'utilisateur peut accéder à la rubrique d'aide d'ECOSAR en cliquant sur l'onglet «Help» en haut de la fenêtre ECOSAR.

Informations sur le domaine d'applicabilité	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
<p>Domaine d'applicabilité général (classes chimiques couvertes/non couvertes par le modèle)</p>	<p>Dans la rubrique d'aide d'ECOSAR, dans les sections «Chemicals that should not be profiled», «Surfactants» et «Special ECOSAR classes/dyes».</p>	<p>L'utilisateur doit vérifier si sa substance chimique fait partie des substances «à ne pas profiler» avec ECOSAR ou si elle doit faire l'objet d'une prévision au moyen d'une classe spéciale d'ECOSAR.</p> <p>En outre, il importe de garder à l'esprit que la plupart des modèles ECOSAR s'appuient sur la relation entre le log Kow et la toxicité (CL₅₀ ou CE₅₀) pour prévoir l'absorption des substances chimiques à travers la phase aqueuse.</p> <p>L'ingestion d'aliments peut également constituer une importante voie d'exposition pour les substances hautement hydrophobes ou fortement sorbantes.</p> <p>En outre, d'autres propriétés inhérentes à la substance peuvent déclencher des modes d'action spécifiques (la substance est, par exemple, susceptible d'être plus réactive si elle est à fixation protéique).</p> <p>Enfin, il importe de garder à l'esprit que certaines classes chimiques exprimant une toxicité excessive (par rapport au modèle de base de prévision de la toxicité) n'ont pas encore été intégrées au programme ECOSAR.</p>

<p>Domaine du descripteur</p>	<p>Dans la rubrique d'aide d'ECOSAR, dans chaque document intitulé «QSAR equation document» des différentes classes chimiques et dans la fenêtre de résultats d'ECOSAR.</p>	<p>L'utilisateur doit vérifier que la masse moléculaire de la substance chimique cible ne dépasse pas 1 000. La masse moléculaire de la substance chimique cible apparaît dans la fenêtre de résultats d'ECOSAR.</p> <p>Si le log Kow du composé dépasse le log Kow maximal du modèle spécifique (p. ex. pour une CL₅₀ égale à 96 heures pour les poissons, le log Kow maximal varie entre des modèles de 2,6 à 8,2 - souvent 5) ou si l'effet prévu (p. ex. CL₅₀ de 96 heures pour les poissons) dépasse le degré de solubilité dans l'eau du composé, la prévision est susceptible de ne pas être fiable et les données relatives à la toxicité à long terme peuvent être plus appropriées. La section c) suivante fournit des informations détaillées sur la façon dont ces points peuvent être vérifiés.</p>
<p>Domaine du fragment structural</p>	<p>Peut être défini à partir de chaque document intitulé «QSAR equation document» des différentes classes chimiques (à l'exception des classes spéciales «colorants» et «agents tensio-actifs»).</p>	<p>Chaque «QSAR equation document» donne accès à l'ensemble de formation du modèle spécifique. Les numéros CAS et les noms chimiques sont indiqués dans ces ensembles de formation (lorsqu'il ne s'agit pas d'informations commerciales confidentielles).</p> <p>Cette étape nécessite un travail manuel étant donné que les ensembles de formation ne sont pas établis dans un format permettant la recherche.</p> <p>Certains logiciels⁸ sont conçus pour aider l'utilisateur à établir la structure chimique, si nécessaire. Par ailleurs, il n'est pas possible de définir la totalité du domaine structural du modèle si l'ensemble de formation contient des composés confidentiels.</p>

⁸ Plusieurs logiciels permettent aux utilisateurs de déduire la structure chimique à partir du numéro CAS ou du nom chimique. Certains de ces programmes sont en libre accès (p. ex. Chemspider ou la boîte à outils RQSA de l'OCDE).

Ensemble de formation et ensemble de validation	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
	<p>Les ensembles de formation de tous les modèles (à l'exception des classes spéciales pour les colorants et les agents tensio-actifs) sont accessibles à partir du «QSAR equation document» de chacune des classes chimiques.</p> <p>Toutefois, certains des composés de l'ensemble de formation sont confidentiels (informations commerciales confidentielles).</p> <p>Il n'existe aucun ensemble de validation (test) dans ECOSAR.⁹</p>	<p>Il incombe à l'utilisateur de vérifier s'il existe des analogues proches dans l'ensemble de formation du modèle spécifique (sur la base des numéros CAS ou des noms chimiques fournis).</p> <p>Si des analogues proches existent, l'utilisateur doit comparer les valeurs prévues et les valeurs expérimentales.</p>

c) Informations supplémentaires relatives à ECOSAR

- Dans ECOSAR, toutes les prévisions (à l'exception de celles pour les agents tensio-actifs et les colorants) sont fondées sur le log Kow. Par défaut, ECOSAR utilise KOWWIN pour définir le Kow. Toutefois, si les utilisateurs disposent d'un log Kow mesuré de façon fiable, ils peuvent l'ajouter dans l'écran de saisie des données (voir la capture d'écran suivante). Cette valeur sera prise en compte dans le modèle et réduira le degré d'incertitude de la prévision.

⁹ En revanche, il existe plusieurs publications ayant été soumises à un examen par les pairs d'évaluation de la performance externe d'ECOSAR.

- S'il existe un résultat expérimental pour la substance chimique cible dans l'ensemble de formation, celui-ci apparaîtra dans la fenêtre de résultats d'ECOSAR (voir l'exemple «Available Measured Data from ECOSAR Training Set» dans la figure suivante). Dans ce cas, il est recommandé de consigner ces données expérimentales et l'estimation ECOSAR dans deux fiches d'étude distinctes.

Available Measured Data from ECOSAR Training Set						
CAS No	Organism	Duration	End Pt	Measured mg/L (ppm)	Ecosar Class	Reference
000050-00-0	Fish	96-hr	LC50	24.1	Aldehydes (Mono)	DUL

- Si une classe spécifique a été attribuée au composé (p. ex. la classe «Aldéhydes, mono»), l'effet de cette classe doit être pris en compte et ne pas inclure uniquement l'effet de la classe «Substances organiques neutres» (à savoir la toxicité potentielle de base). En règle générale, lorsque le programme a identifié plusieurs classes, il est recommandé d'utiliser l'effet le plus conservateur (et d'envisager l'effet de toxicité synergique potentiel de ces différentes classes).
- Chacun des «QSAR equation documents» relève d'une classe spécifique et certains contiennent plus d'informations que d'autres aux sections «APPLICATION» et «LIMITATIONS» (voir les exemples suivants). Les utilisateurs doivent donc lire attentivement le «QSAR equation document» correspondant à la classe ou à l'effet pour lesquels ils souhaitent effectuer une prévision.

APPLICATION:

This SAR may be used to estimate the toxicity of aldehydes (mono) with log Kow values of less than 5.0 and molecular weights less than 1000. Acrolein is about 1400 times more toxic than predicted by this SAR.

LIMITATIONS:

Aliphatic polyamines with greater than 3 aliphatic amines and/or an amine-nitrogen composition of $\geq 25\%$ exhibit excess toxicity based on available CBI data. Insufficient data were available to construct a QSAR, but fish toxicity test data of compounds with 27% amine-nitrogen resulted in LC₅₀ values that were ~100x more toxic than estimations predicted from the aliphatic amine class.

- Comme indiqué dans le tableau de la section b) (voir domaine du descripteur), si le log Kow du composé dépasse le log Kow maximal du modèle propre à la classe, ou si la prévision de la valeur de l'effet dépasse la solubilité dans l'eau du composé, la prévision est susceptible de ne pas être fiable (voir la fenêtre de résultats d'ECOSAR ci-dessous).

Ecosar Results

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

Values used to Generate ECOSAR Profile

 Log Kow: 5.252 (EPISuite Kowwin v1.68 Estimate)
 Wat Sol: 0.052 (mg/L, PhysProp DB exp value)

ECOSAR v1.1 Class-specific Estimations

Neutral Organics

ECOSAR Class	Organism	Duration	End Pt	Predicted mg/L (ppm)
Neutral Organics	: Fish	96-hr	LC50	0.140 *
Neutral Organics	: Fish		ChU	0.020

Note: * = asterisk designates: Chemical may not be soluble enough to measure this predicted effect. If the effect level exceeds the water solubility by 10X, typically no effects at saturation (NES) are reported.

Class Specific LogKow Cut-Offs

 If the log Kow of the chemical is greater than the endpoint specific cut-offs presented below, then no effects at saturation are expected for those endpoints.

Neutral Organics:

 Maximum LogKow: 5.0 (Fish 96-hr LC50; Daphnid LC50, Mysid LC50)

- ECOSAR permet de prévoir les valeurs chroniques relatives à l'écotoxicité. Toutefois, une attention particulière doit être accordée aux points suivants:
 - Les modèles R(Q)SA de prévision de ces valeurs chroniques sont souvent conçus sur la base de petits ou très petits ensembles de formation.
 - La valeur chronique est définie comme étant la moyenne géométrique de la concentration sans effet observé (NOEC) et de la concentration efficace la plus faible observée (LOEC). En revanche, dans le cadre du règlement REACH, les NOEC correspondent aux concentrations avec effet utilisées pour évaluer les données relatives à la toxicité à long terme pour les organismes aquatiques. Il est également possible de déduire la NOEC en divisant la valeur chronique par $\sqrt{2}$.
 - Les rapports de toxicité aiguë/chronique (ACRs) sont utilisés par ECOSAR lorsqu'une classe manque de données mesurées. Ces prévisions sont marquées au moyen d'un point d'exclamation (!) dans la fenêtre de résultats d'ECOSAR (voir la capture d'écran ci-dessous) et doivent être traitées avec précaution.

Ecosar Results

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

Phenol Amines	: Fish		ChU	0.565 !
---------------	--------	--	-----	---------

NOTE: ! = exclamation designates: The toxicity value was estimated through application of acute-to-chronic ratios per methods outlined in the ECOSAR Methodology Document provided in the ECOSAR Help Menu.

4.4 Toxicité aiguë pour les rats (T.E.S.T.)

a) Introduction

La toxicité aiguë par voie orale est une exigence du règlement REACH qui s'applique à toutes les substances chimiques produites ou importées en quantité supérieure à une tonne/an (annexe VII du règlement REACH). Les lignes directrices d'essai de l'OCDE recommandent l'utilisation du rat comme espèce d'essai et privilégient la DL₅₀ (généralement exprimée en mg/kg de poids corporel) comme effet à établir.

La plupart des logiciels de prévision de la toxicité orale aiguë sont payants, à l'exception du logiciel T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool) distribué gratuitement par l'Agence pour la protection de l'environnement des États-Unis (US EPA). Cet outil propose quatre méthodes de prévision de la toxicité orale aiguë pour les rats: la méthode hiérarchique, la méthode de la FDA, la méthode du voisin le plus proche et la méthode du consensus.

La méthode du consensus prévoit la toxicité en calculant simplement la moyenne des toxicités prévues au moyen des trois autres méthodes (méthodes hiérarchique, de la FDA et du voisin le plus proche).

Il convient de privilégier la méthode du consensus, car il s'agit de la méthode ayant permis d'obtenir les meilleurs résultats en termes d'exactitude et d'exploitation par rapport aux trois autres méthodes. Pour vérifier la fiabilité des prévisions obtenues à travers cette méthode du consensus, l'utilisateur doit évaluer la fiabilité des trois autres méthodes. Les informations contenues dans le tableau suivant concernent donc les quatre méthodes.

La version de T.E.S.T. en vigueur lors de la rédaction du présent manuel était la version 4.1. C'est donc celle-ci qui a été utilisée pour cet exemple.

Lien vers le programme de R(Q)SA: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

b) Comment vérifier la fiabilité de la prévision

Informations sur le modèle R(Q)SA	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
Description de l'algorithme	Dans le manuel d'utilisation de T.E.S.T. ¹⁰ , aux sections 1.2 et 2.2 intitulées «méthodologies QSAR».	<p>Les quatre méthodes sont clairement décrites à la section 2.2 du manuel d'utilisation. Il convient de noter qu'aucune de ces méthodes n'utilise d'interprétations mécanistiques.</p> <p>Les méthodes hiérarchique et de la FDA reposent sur des algorithmes de clustering et génétiques qui donnent lieu à des équations (et descripteurs) variant en fonction de la substance chimique cible.</p> <p>La toxicité prévue dans le cadre de la méthode du voisin le plus proche est la moyenne des toxicités des trois substances chimiques les plus similaires (analogues structuraux) présentes dans l'ensemble de formation.</p>
Statistiques (degré d'ajustement et robustesse)	Dans le manuel d'utilisation de T.E.S.T., aux sections 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 et 4.4.1.	<p>La section 4.4.1 du manuel d'utilisation indique que R^2 est inférieur à 0,6 lorsqu'il est prévu au moyen des méthodes hiérarchique, de la FDA et du voisin le plus proche et que $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ est supérieur à 0,1 dans les quatre méthodes.</p> <p>Ces méthodes ne permettent donc pas d'atteindre un degré de capacité prédictive satisfaisant, tel que décrit à la section 2.3.1 du manuel d'utilisation de T.E.S.T.</p> <p>En outre, la section 4.4.1 du manuel d'utilisation indique que «<i>Les statistiques de prévision concernant cet effet n'étaient pas d'un niveau équivalent à celui des statistiques concernant d'autres effets. Ce résultat n'est pas surprenant, étant donné que cet effet présente un degré d'incertitude expérimentale plus élevé et s'est révélé plus difficile à modeler que d'autres effets.</i>».</p>

¹⁰ Le manuel d'utilisation peut être consulté en cliquant sur l'onglet «Help» en haut à droite de la fenêtre T.E.S.T.

Informations sur le domaine d'applicabilité	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
<p>Domaine d'applicabilité général (classes chimiques couvertes/non couvertes par le modèle)</p>	<p>Dans le manuel d'utilisation de T.E.S.T. à la section 3.4.</p>	<p>La section 3.4 du guide d'utilisation indique par exemple que: <i>«les sels, les mélanges d'isomères non définis, les polymères ou les mélanges ont été retirés [de l'ensemble de formation]»</i>.</p> <p>T.E.S.T ne doit donc pas être utilisé pour effectuer des prévisions sur ces types de substances.</p>
<p>Domaine du descripteur</p>	<p>Dans le manuel d'utilisation de T.E.S.T. (sections 2.1 et 2.2.1, 2.2.2).</p>	<p>Pour les méthodes hiérarchique et de la FDA, 797 descripteurs peuvent être utilisés dans l'équation modèle en fonction de la substance chimique cible.</p> <p>Ces méthodes ne fournissent une prévision que si la substance chimique cible se trouve dans l'intervalle des valeurs de descripteurs définies pour les substances chimiques présentes dans le cluster (pour les descripteurs apparaissant dans le modèle de cluster).</p> <p>Dans la méthode du voisin le plus proche, les différences de descripteurs entre la substance chimique cible et ses analogues structuraux ne sont pas prises en compte par T.E.S.T.</p> <p>Pour accroître le degré de fiabilité des prévisions obtenues dans le cadre de ces trois méthodes, l'utilisateur peut vérifier si la substance chimique cible se trouve dans les intervalles de log Kow et de masse moléculaire des composés du cluster (ou des trois voisins les plus proches).</p>
<p>Domaine du fragment structural</p>	<p>Dans le manuel d'utilisation de T.E.S.T. (sections 2.2.1 et 2.2.2).</p>	<p>Les méthodes hiérarchique et de la FDA ne fournissent une prévision que si les composés du cluster possèdent au moins un exemple de chacun des fragments contenus dans la substance chimique cible.</p> <p>Dans la méthode du voisin le plus proche, les différences structurales entre la substance chimique cible et ses analogues structuraux ne sont pas prises en compte par T.E.S.T.</p> <p>Les utilisateurs doivent donc vérifier ce point de façon visuelle dans le rapport T.E.S.T.</p>

Ensemble de formation et ensemble de validation	Où trouver ces informations	Comment utiliser ces informations
	<p>Les rapports de résultats de chacune des quatre méthodes indiquent les prévisions relatives aux substances chimiques les plus similaires contenues dans l'ensemble de validation (c'est-à-dire dans l'ensemble de prévision ou dans l'assortiment test externe), ainsi que les prévisions relatives aux substances chimiques les plus similaires contenues dans l'ensemble de formation.</p> <p>En outre, les ensembles de formation et de validation peuvent être téléchargés au format SDF grâce aux liens situés en bas de la page suivante: http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test</p>	<p>Pour les prévisions effectuées sur les analogues présents dans les ensembles de validation et de formation, l'utilisateur doit vérifier dans le rapport de résultats de chaque méthode:</p> <ul style="list-style-type: none"> • si ces prévisions sont proches des valeurs expérimentales; et • si l'erreur moyenne absolue (EMA) de ces analogues ne dépasse pas l'EMA définie pour la totalité de l'ensemble (cela apparaîtrait alors dans une cellule rouge et non verte).

c) Informations supplémentaires concernant T.E.S.T.

- Si un résultat expérimental pour la substance chimique cible figure dans l'ensemble de formation ou dans l'ensemble de validation (p. ex. ensemble de prévision ou assortiment test), ces données apparaîtront dans le rapport de résultats de T.E.S.T. [voir la remarque («Note») dans la capture d'écran ci-après]. L'utilisateur peut vérifier la valeur expérimentale en cliquant sur le nom de la source («Chemidplus» dans l'exemple). Dans ce cas, il est recommandé de consigner ces données expérimentales et l'estimation T.E.S.T. dans deux fiches d'étude distinctes.

Endpoint	Experimental value (CAS= 28785-06-0) Source: ChemidPlus	Predicted value ^a
Oral rat LD ₅₀ -Log10(mol/kg)	1.97	1.92
Oral rat LD ₅₀ mg/kg	1599.21	1762.18

^aNote: the test chemical was present in the external test set.

- Les rapports de résultats de certaines méthodes (méthodes hiérarchique, de la FDA et de contribution de groupe) indiquent l'intervalle de prévision (p. ex. intervalle de confiance de 90 %). En cas d'utilisation d'une de ces méthodes, il convient de vérifier que cet intervalle ne dépasse pas un seuil réglementaire [p. ex. le seuil défini par le règlement CLP, le seuil défini pour les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou le seuil de risque].

Appendice 1. Modèles RQSA par rapport aux effets décrits dans REACH

Les programmes informatiques de RQSA énumérés dans le présent appendice sont généralement connus et figurent dans ce document pour informer les déclarants REACH des modèles RQSA disponibles pour chacun des effets décrits dans REACH. Toutefois, ils ne constituent ni une liste exhaustive des programmes disponibles, ni une liste de modèles RQSA réglementaires validés. Jusqu'à présent, la plupart des exigences en matière d'informations toxicologiques et écotoxicologiques exigées au titre de REACH peuvent rarement être satisfaites grâce aux seules prévisions RQSA.

a. Effets physicochimiques

Effet	Logiciel	Modèles/Modules	Gratuit ou payant
Point de fusion/congélation	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Gratuit
Point d'ébullition	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	Point d'ébullition normal	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Point d'ébullition/Pression de vapeur	Payant
Densité relative	T.E.S.T. (US EPA)	Densité	Gratuit
Pression de vapeur	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	Pression de vapeur à 25 °C	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Point d'ébullition/Pression de vapeur	Payant
Tension superficielle	T.E.S.T. (US EPA)	Tension superficielle à 25 °C	Gratuit
Hydrosolubilité	EPI Suite (US EPA)	WSKOW et WATERNT	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	Hydrosolubilité à 25 °C	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Hydrosolubilité	Payant
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Module physicochimique et biopharmaceutique	Payant
	Discovery Studio (Accelrys)	Descripteurs ADMET	Payant
Coefficient de partage (log Kow)	EPI Suite (US EPA)	KOWWIN	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	LogP Models	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	LogP	Payant
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Module physicochimique et biopharmaceutique	Payant
	JChem (ChemAxon)	Prédicteur du logP/logD	Payant
Point d'éclair	T.E.S.T. (US EPA)	Point d'éclair	Gratuit
Constante de dissociation	Base de données RQSA danoise (DTU)	pKa de ACD/Labs	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	pKa	Payant
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Module physicochimique et biopharmaceutique	Payant
	JChem (ChemAxon)	Prédicteur pKa	Payant
Viscosité	T.E.S.T. (US EPA)	Viscosité à 25 °C	Gratuit

b. Effets relatifs au devenir dans l'environnement et à la voie d'exposition

Effet ¹¹	Logiciel	Modèles/Modules	Gratuit ou payant
Hydrolyse	EPI Suite (US EPA)	HYDROWIN	Gratuit
Biodégradabilité facile	Base de données RQSA danoise (DTU)	Modèle de biodégradabilité difficile issu de la DTU	Gratuit
	EPI Suite (US EPA)	BLOWIN et BioHCwin	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	IRFMN	Gratuit
	CATALOGIC (LMC)	Plusieurs modèles OCDE 301	Payant
	Discovery Studio (Accelrys)	Biodégradabilité aérobie	Payant
	Meta-PC (MultiCASE)	Règles avancées de biodégradation aérobie microbienne	Payant
Bioaccumulation chez les espèces aquatiques	EPI Suite (US EPA)	BCFBAF	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	Facteur de bioaccumulation	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, Meylan et KNN/Références croisées	Gratuit
	CASE Ultra (MultiCASE)	Groupe de modèles écotoxicologiques	Payant
	CATALOGIC (LMC)	Deux modèles de base FBC	Payant
Dépistage de l'adsorption/la désorption	EPI Suite (US EPA)	KOCWIN	Gratuit

11 L'exigence du règlement REACH «Essais de simulation dans l'eau, le sol ou les sédiments et identification des produits de dégradation» ne figure pas dans ce tableau, car il n'existe - à notre connaissance - aucun outil/modèle R(Q)SA permettant de prévoir cet effet.

c. Effets écotoxicologiques

Effet ¹²	Logiciel	Modèles/Modules	Gratuit ou payant
Toxicité à court terme pour les poissons	Base de données RQSA danoise (DTU)	CL ₅₀ à 96 h pour les têtes de boule issue de la DTU	Gratuit
	ECOSAR (US EPA)	CL ₅₀ à 96 h pour les poissons	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	CL ₅₀ à 96 h pour les têtes de boule	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	Classification SarPy/IRFMN et modèle KNN/Références croisées	Gratuit
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicité	Payant
	CASE Ultra (MultiCASE)	Groupe de modèles écotoxicologiques	Payant
	Discovery Studio (Accelrys)	CL ₅₀ pour les têtes de boule	Payant
Toxicité à long terme pour les poissons	ECOSAR (US EPA)	Valeur chronique pour les poissons ¹³	Gratuit
Toxicité à court terme pour les invertébrés aquatiques (daphnie)	Base de données RQSA danoise (DTU)	CE ₅₀ à 48 h pour les daphnies magna issue de la DTU	Gratuit
	ECOSAR (US EPA)	CL ₅₀ à 48 h pour les daphnies magna	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	CL ₅₀ à 48 h pour les daphnies magna	Gratuit
	VEGA (DEMETRA)	CL ₅₀ à 48 h pour les daphnies magna	Gratuit
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicité	Payant
	Discovery Studio (Accelrys)	CE ₅₀ pour les daphnies	Payant
Toxicité à long terme pour les invertébrés aquatiques	ECOSAR (US EPA)	Valeur chronique ¹¹ pour les daphnies	Gratuit
Toxicité pour les plantes aquatiques (algues)	Base de données RQSA danoise (DTU)	CE ₅₀ à 72 h pour Pseudokirchneriella s. issue de la DTU	Gratuit
	ECOSAR (US EPA)	CE ₅₀ à 96 h pour les algues vertes	Gratuit
Toxicité à court terme pour les invertébrés	ECOSAR (US EPA)	CL ₅₀ à 14 jours pour les vers de terre	Gratuit

12 Les exigences du règlement REACH suivantes ne figurent pas dans ce tableau, car il n'existe - à notre connaissance - aucun outil/modèle R(Q)SA permettant de prévoir ces effets: toxicité pour les micro-organismes aquatiques (étude de l'inhibition respiratoire sur boue activée), toxicité à long terme pour les organismes vivant dans des sédiments, toxicité à long terme pour les invertébrés terrestres, toxicité à court terme pour les plantes terrestres, toxicité à long terme pour les plantes terrestres, toxicité pour les micro-organismes terrestres, et toxicité à long terme pour les oiseaux.

13 Voir la section 4.3, point c), du présent guide pratique pour de plus amples informations sur ces valeurs de toxicité chronique.

Effet ¹²	Logiciel	Modèles/Modules	Gratuit ou payant
terrestres			

d. Effets toxicologiques

Effet	Logiciel	Modèles/Modules	Gratuit ou payant
Toxicité aiguë	Base de données ROSA danoise (DTU)	Modèles de prévision de la toxicité aiguë chez les rongeurs à partir de données ACD/Labs	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	DL ₅₀ par voie orale pour les rats	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Toxicité aiguë	Payant
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicité	Payant
	CASE Ultra (MultiCASE)	Groupe de modèles de prévision de la toxicité aiguë	Payant
	Discovery Studio (Accelrys)	DL ₅₀ par voie orale pour les rats et CL ₅₀ de toxicité par inhalation pour les rats	Payant
Irritation cutanée ou corrosion cutanée	Base de données ROSA danoise (DTU)	Modèle de prévision de l'irritation cutanée	Gratuit
	Boîte à outils R(Q)SA de l'OCDE	Règles d'inclusion (et d'exclusion) établies par le BfR concernant l'irritation/la corrosion cutanée	Gratuit
	ToxTree (JRC)	Irritation/corrosion cutanée	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritation	Payant
	CASE Ultra (MultiCASE)	Groupe de modèles de prévision de la toxicité cutanée/oculaire	Payant
	Derek (Lhasa)	Alertes relatives à l'irritation (de la peau)	Payant
	Discovery Studio (Accelrys)	Pouvoir d'irritation cutanée	Payant
Irritation oculaire	Boîte à outils R(Q)SA de l'OCDE	Règles d'inclusion (et d'exclusion) établies par le BfR concernant l'irritation/la corrosion oculaire	Gratuit
	ToxTree (JRC)	Irritation et corrosion oculaires	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritation	Payant
	CASE Ultra (MultiCASE)	Groupe de modèles de prévision de la toxicité cutanée/oculaire	Payant
	Derek (Lhasa)	Alertes relatives à l'irritation (des yeux)	Payant
	Discovery Studio (Accelrys)	Pouvoir d'irritation oculaire	Payant
Sensibilisation cutanée	Base de données ROSA danoise (DTU)	Dermatite allergique de contact	Gratuit
	Boîte à outils R(Q)SA de l'OCDE	Alertes relatives à la fixation protéique pour la sensibilisation cutanée par OASIS	Gratuit
	ToxTree (JRC)	Domaines de réactivité de la sensibilisation cutanée	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	CAESAR	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Irritation	Payant
	CASE Ultra (MultiCASE)	Groupe de modèles de prévision de la toxicité cutanée/oculaire	Payant
	Derek (Lhasa)	Sensibilisation cutanée	Payant

Effet	Logiciel	Modèles/Modules	Gratuit ou payant
	Discovery Studio (Accelrys)	Sensibilisation cutanée	Payant
	TIMES (LMC)	Sensibilisation cutanée associée à une autoxydation	Payant
Toxicité à doses répétées	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicité	Payant
	CASE Ultra (MultiCASE)	Plusieurs groupes de modèles associés à une toxicité à doses répétées	Payant
	Derek (Lhasa)	Plusieurs effets associés à une toxicité à doses répétées	Payant
	Discovery Studio (Accelrys)	LOAEL chronique (par voie orale) pour les rats	Payant
	Leadscope	Plusieurs modèles associés à une toxicité à doses répétées	Payant
Mutation génique <i>in vitro</i> sur bactéries (test de Ames)	Base de données ROSA danoise (DTU)	Test de Ames	Gratuit
	Boîte à outils R(Q)SA de l'OCDE	Plusieurs profileurs (alertes) associés à cet effet	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagénicité	Gratuit
	ToxTree (JRC)	Alertes de mutagénicité <i>in vitro</i> (test de Ames) publiées par l'ISS	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS et KNN/Références croisées	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Génotoxicité	Payant
	CASE Ultra (MultiCASE)	Groupe de modèles de prévision de la mutagénicité bactérienne	Payant
	Derek and Sarah (Lhasa)	Mutagénicité <i>in vitro</i>	Payant
	Discovery Studio (Accelrys)	Mutagénicité Ames	Payant
	Leadscope	Alertes avancées de génotoxicité et toxicité génétique non humaine	Payant
	TIMES (LMC)	Mutagénicité Ames	Payant
Mutagénicité (autres effets que la mutation génique <i>in vitro</i> chez les bactéries)	Base de données ROSA danoise (DTU)	Effets de génotoxicité	Gratuit
	Boîte à outils R(Q)SA de l'OCDE	Plusieurs profileurs (alertes) associés à la mutagénicité	Gratuit
	ToxTree (JRC)	Plusieurs arbres de décision associés à la mutagénicité	Gratuit
	CASE Ultra (MultiCASE)	Groupe de modèles écotoxicologiques	Payant
	Derek (Lhasa)	Atteinte chromosomique <i>in vitro</i>	Payant
	Leadscope	Toxicité génétique non humaine	Payant
	TIMES (LMC)	Plusieurs modèles associés à la mutagénicité	Payant
Toxicité pour la reproduction	Base de données ROSA danoise (DTU)	Effets endocriniens et potentiel tératogène chez les humains	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	CAESAR et modèles PG	Gratuit
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toxicité	Payant
	CASE Ultra (MultiCASE)	Plusieurs groupes de modèles associés à une toxicité pour la	Payant

Effet	Logiciel	Modèles/Modules	Gratuit ou payant
		reproduction et le développement	
	Derek (Lhasa)	Plusieurs effets associés à une toxicité pour la reproduction	Payant
	Discovery Studio (Accelrys)	Risque de toxicité pour le développement	Payant
	Leadscope	Plusieurs modèles associés à une toxicité pour la reproduction et le développement	Payant
	TIMES (LMC)	Affinité (des récepteurs) des androgènes, de l'AHR et des œstrogènes	Payant

e. Informations relatives à la base de données R(Q)SA danoise

Une nouvelle version de la base de données R(Q)SA danoise a été publiée en novembre 2015 et peut être consultée en cliquant sur le lien suivant: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Cette base de données contient des prévisions R(Q)SA relatives aux propriétés physicochimiques, à l'écotoxicité, au devenir dans l'environnement, à l'ADME et à la toxicité pour plus de 600 000 structures chimiques.

Lorsque cela était possible, des modèles issus de l'Université technique du Danemark et certains modèles payants ont été intégrés dans les trois logiciels suivants: Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) et SciQSAR. Certaines prévisions provenant de ACD/Labs et de l'Agence pour la protection de l'environnement des États-Unis (US EPA) (EPI Suite et ECOSAR) ont également été intégrées dans la base de données.

Toutefois, il convient de noter que la base de données n'offre pas la possibilité d'affiner les prévisions à l'instar de certains des logiciels d'origine (p. ex. ECOSAR). En outre, la base de données ne fournit pas autant d'informations sur les résultats que les logiciels d'origine et n'est pas actualisée de façon régulière. En revanche, lorsque cela est possible, les prévisions fournies par la base de données doivent être comparées avec les résultats issus des logiciels d'origine.

Un déclarant REACH qui souhaite consigner dans son dossier d'enregistrement IUCLID une prévision issue de la base de données R(Q)SA danoise doit également vérifier la validité du modèle R(Q)SA - en comparant les points figurant à la section 3.1 du présent guide pratique avec les informations données dans le QMRF du modèle. Il est également tenu de joindre un QPRF (pour chaque prévision) à la fiche d'étude IUCLID.

Appendice 2. Autres documents d'orientation et liens

a. Documents d'orientation contenant des informations sur les R(Q)SA

Plusieurs chapitres du [Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique](#) fournissent des informations utiles:

Chapitre R.4: Évaluation des informations disponibles. Ce chapitre offre un résumé des modalités d'utilisation des données non tirées d'essais obtenues en appliquant les R(Q)SA (section R.4.3.2.1 - Données R(Q)SA).

Chapitre R.6: R(Q)SA et regroupement de substances chimiques. Contient une partie dédiée aux méthodologies de calcul (chapitre R.6.1 des Orientations sur les R(Q)SA).

Chapitre R.7: Informations spécifiques aux effets. Ce chapitre offre des outils et des approches pertinents pour l'effet ou les effets concernés.

Chapitre R.8: Caractérisation de la réponse à la dose/[concentration] pour la santé humaine. Ce chapitre identifie les R(Q)SA disponibles qui peuvent généralement être adaptés à l'identification des dangers, en particulier dans une approche des éléments de preuve.

Chapitre R.10: Caractérisation de la réponse à la dose/[concentration] pour l'environnement. Ce chapitre présente plusieurs outils R(Q)SA qui peuvent être utilisés pour définir les concentrations prédites sans effet (PNEC) (section R.10.2.2.2 - R(Q)SA et les approches de regroupement).

Chapitre R.11: Évaluation des propriétés PBT. Ce chapitre est consacré aux informations sur l'utilisation de données de dégradation et de bioaccumulation non tirées d'essais pour des substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT).

b. Autres liens utiles

Boîte à outils R(Q)SA de l'OCDE: <http://www.qsartoolbox.org/>

Portail mondial sur les substances chimiques de l'OCDE (eChemPortal)
http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en

Manuel «Comment préparer un dossier d'enregistrement et un dossier RDAPP»:
<http://echa.europa.eu/manuals>

Guide pratique «Comment utiliser des méthodes de substitution aux essais sur les animaux pour remplir vos exigences d'information dans le cadre de l'enregistrement au titre du règlement REACH»: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

Guide pratique à l'intention des dirigeants de PME et des coordinateurs REACH sur les exigences en matière d'informations pour les enregistrements compris entre 1 et 10 tonnes par an et 10 et 100 tonnes par an: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

AGENCE EUROPÉENNE DES PRODUITS CHIMIQUES
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLANDE
ECHA.EUROPA.EU