

# Le Read-Across dans l'évaluation du risque des pesticides



**Antony FASTIER**

**25/11/2013**

# Definition

---

**Read Across : Peut se traduire par lecture croisée. Consiste à classer les substances par catégories en tenant compte par exemple de leur mode d'action, ce qui permet de se servir en partie des données toxicologiques d'une substance déjà testée pour instruire le dossier d'une nouvelle substance, économisant ainsi le nombre de tests à faire (et le nombre d'animaux à utiliser).**

# Requis réglementaires

---

- Requis nombreux sur les substances actives
  - ADME
  - Toxicité aiguë
  - Toxicité subaiguë, subchronique, chronique
  - CMR
  - Autres en fonction des résultats précédents.
- Requis sur les sources, les spécifications, les impuretés
- Requis sur les préparations

# Requis réglementaires



**Dossiers très complets**

**Peu de place pour le  
read-across...**



# Préparations phytopharmaceutiques

- Dossiers pour lesquels les études ne sont pas demandées :
  - Préparations génériques
  - Changements mineurs de composition
  - Préparation similaires à d'autres
  - Préparations diluées
  - Autres cas particuliers (substances non préoccupantes)



# Préparations phytopharmaceutiques

- Principes du read-across :
  - Comparaison des compositions

## Produit 1 / Produit 2

Nom	N° CAS	Type	% pp	Classement	Δ % pp	Nom	N° CAS	Type	% pp	Classement
SA		Herbicide	3,23	SC	↔	SA		Herbicide	3,28	SC
X1		Solvent	16,5 6	Xn R65 R66 <sup>FDS</sup>	↔	X1		Solvent	16,5 6	Xn R65 R66 <sup>FDS</sup>
X2		Dispersing agent	10	Xi R36/38 <sup>FDS</sup>						
						X3		Dispersing agent	10	SC <sup>FDS</sup>
X4		Emulsifying	6	Xi R38 R41 R43 <sup>FDS</sup>	↔	X4		Emulsifying	6	Xi R41 R43 <sup>FDS</sup>
X5		Filler	26,1 3	SC <sup>FDS</sup>	↑	X5		Filler	28,3 8	SC <sup>FDS</sup>

# Préparations phytopharmaceutiques

- Résultats
- Le produit 2 a un profil semblable au produit 1 (référence) donc :
  - Read-across possible pour les études aiguës
  - Read-across possible pour les études d'absorption cutanée
  - Read-across possible pour l'évaluation des risques
  - Read-across possible pour la classification.
- Exemple simple, avis d'expert nécessaire pour des demandes plus complexes

# Préparations phytopharmaceutiques

- Toxicologie pas uniquement concernée :
  - Physico-chimie
  - Ecotoxicologie/environnement
- Cas de substance préoccupantes
  - Exemple :
    - Benzothiasolinones
    - Solvants aromatiques
    - Tensioactifs
- Exemple simple, avis d'expert nécessaire pour des demandes plus complexes.



# Préparations phytopharmaceutiques

- Etudes d'absorption cutanées
  - Extrapolation d'une étude existante pour une même substance active
  - Read-Across possible sous certaines conditions
    - Concentrations testées
    - Type de préparation ex. : WP pour WG
    - Comparaisons des compositions
    - Effets irritants/non irritants
  - Document guide EFSA :  
<http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/2665.pdf>  
EFSA journal 2012; 10(4): 2665

# Préparations phytopharmaceutiques

- Etudes d'exposition sur le terrain
  - Extrapolation d'une substance à une autre
  - Même type de préparation
  - Concentrations équivalentes
  - Même type de matériel de pulvérisation ou de traitement
- Fréquent pour les traitement de semences
- Base de la constitutions des modèles d'exposition a priori (BBA/POEM) sur plus d'une centaines d'études terrain.

# Substances actives spécifications

- Substance active définie par :
  - Structure,
  - méthode de fabrication,
  - site de production
  - Pureté,
  - % impuretés
- Pour chaque changement : dossier
  - Comparaisons des impuretés (en %)
  - Nouvelle impuretés
- [http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/approval\\_active\\_substances/docs/wrkdoc23\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/approval_active_substances/docs/wrkdoc23_en.pdf)

# Substances actives -spécifications

- Première étape : analyse physicochimique
- Si nécessaire : seconde étape
  - Analyse toxicologique et écotoxicologique
  - Dans le cas ↗ significative d'impureté ou nouvelles impuretés
- Ne doivent pas changer les valeurs de référence ou la classification
- Impuretés connues ex. HAP, dioxines, valeurs à ne pas dépasser

- Nouvelles impuretés
  - $1\% < x < 0.1\%$  : QSAR + AMES
  - $5\% < x < 1\%$  : 3 tests génotoxicité + test de sensibilisation + test de toxicité aiguë + test de développement
  - $X > 5\%$  : 28 ou 90j ou toute autre étude pour pouvoir conclure.

## Substances actives

- Read-across des esters de SA :
- Dossier de comparabilité :
  - ADME, Toxicité aiguë, développement, toxicité sub-aiguë ou sub-chronique.
- Exemples :
  - Chlorpyrifos ethyl et methyl : peu d'activité de l'alcool comparé à la SA
  - Quizalofop p ethyl et tefuryl : toxicité de l'alcool (importante) par rapport à la SA : THFA (classé Repro 1B 461Df)

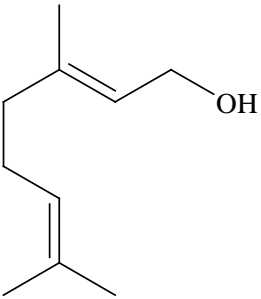
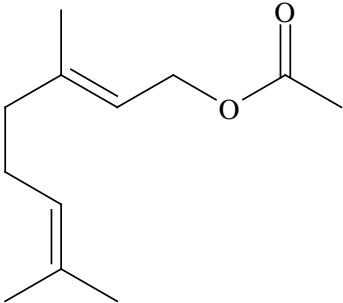
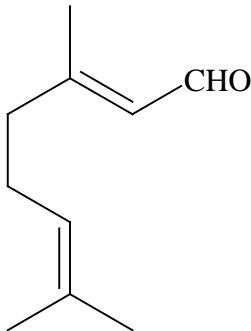
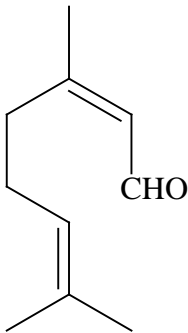
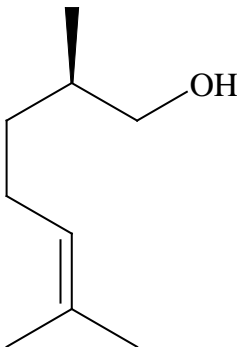
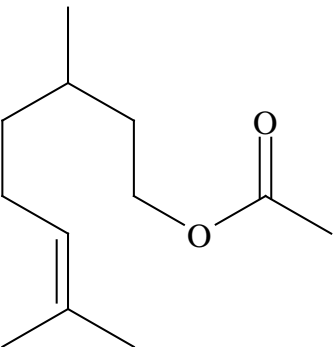
# Substances actives – cas complexes

---

- Substances naturelles
  - Spécifications souvent inconnues pour les sources naturelles
  - Données souvent bibliographiques
  - Données incomplètes
  - Read-across avec autres substances de la même famille pas toujours justifié
- Evaluation au cas par cas.

# Substances actives

## Geraniol – Read-across pour les dérivés terpeniques : DJA de groupe à la FAO

		
Geraniol	Geranyl acetate	Geranial
		
Neral	Citronellol	Citronellyl acetate



# Data gap importants – substance inscrite car naturelle

The screenshot displays the EU Pesticides database entry for Geraniol. The page is titled "Geraniol" and provides details on its regulatory status. A "Back" button is located in the top right corner of the main content area.

**Status under Reg. (EC) No 1107/2009 (repealing Directive 91/414/EEC)**

**Status:** Approved  
**Date of approval:** 01/12/2013  
**RMS:** UK  
**Category:** FU

**Current Legislation:** [Reg. \(EU\) No 570/2013](#)  
**Expiration of approval:** 30/11/2023

**Old legislation:** [Dossier complete 2011/266/EU](#), [Reg. \(EC\) No 647/2001](#)

**Review Report:**

**Classification**

No classification

**Authorisations at national level**

Authorised in:   
In progress for: ES

**Toxicological information**

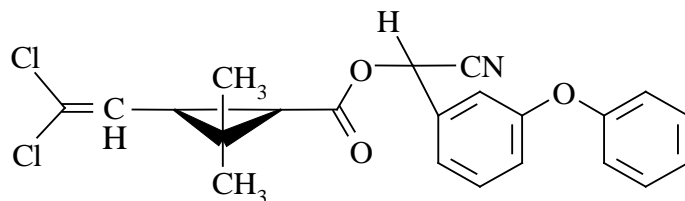
Geraniol

ADI:	Source:	Remark:	ARfD:	Source:	Remark:	AOEL:	Source:	Remark:
	Reg. (EU) No 570/2013	Not set due to insufficient data		Reg. (EU) No 570/2013	Not set due to insufficient data		Reg. (EU) No 570/2013	Not set due to insufficient data
Other:								

The "Remark" columns in the table are circled in red, indicating data gaps. The system language is set to FR, and the date is 11/11/2013.

# Substances actives

## Cypermethrine



	C.A. denomination of the isomers	CAS n°		insecticide activity	Most common Cis-Trans ratios (*)	
1	[1R-(1 $\alpha$ (S*),3 $\alpha$ )]	65731-84-2	cis-2 (**)	+++	40% min	48% min
2	[1S-(1 $\alpha$ (R*),3 $\alpha$ )]	72204-43-4				
3	[1R-(1 $\alpha$ (R*),3 $\alpha$ )]	65731-83-1	cis-1	-	60% max	52% max
4	[1S-(1 $\alpha$ (S*),3 $\alpha$ )]	72204-44-5				
5	[1R-(1 $\alpha$ (S*),3 $\beta$ )]	65732-07-2	trans-4	-	60% max	52% max
6	[1S-(1 $\alpha$ (R*),3 $\beta$ )]	83860-31-5				
7	[1R-(1 $\alpha$ (R*),3 $\beta$ )]	66841-24-5	trans-3	-	60% max	52% max
8	[1S-(1 $\alpha$ (S*),3 $\beta$ )]	83860-32-6				

**Cypermethrine, AlphaC, BetaC, ZetaC autorisées**  
**Différences au niveau de la teneur en isomère actif**

# Conclusions

---

- Read-across possible pour les pesticides
- Relativement fréquent pour les préparations
- Plus complexe pour les substances actives



**Dans tous les cas nécessite  
une expertise importante**

# Merci de votre attention



**A ne pas confondre avec le read a cross**