



**Comité d'experts du transport des marchandises dangereuses
et du Système général harmonisé de classification
et d'étiquetage des produits chimiques**

**Sous-Comité d'experts du Système général harmonisé
de classification et d'étiquetage des produits chimiques**

Quarante-troisième session

Genève, 7-9 décembre 2022

Point 2 de l'ordre du jour provisoire

**Recommandations formulées par le Sous-Comité sur ses quarantième,
quarante et unième et quarante-deuxième sessions**

**Liste récapitulative des projets d'amendements adoptés par
le Sous-Comité à ses quarantième et quarante-deuxième
sessions**

Note du secrétariat*

Le présent document contient la liste récapitulative des projets d'amendements à la neuvième édition révisée du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) (ST/SG/AC.10/30/Rev.9) adoptés par le Sous-Comité à ses quarantième et quarante-deuxième sessions. Aucun amendement au SGH n'a été adopté à la quarante et unième session.

* A/75/6 (Sect. 20), par. 20.51.

Chapitre 3.1

3.1.2.6.1 Ajouter la phrase suivante à la fin du présent paragraphe :

« Des indications concernant la conversion des valeurs expérimentales pour les essais utilisant des durées d'exposition autres qu'une heure figurent au 3.1.5.3. ».

3.1.5.3 Ajouter une nouvelle section 3.1.5.3 comme suit :

« 3.1.5.3 *Indications*

3.1.5.3.1 Les valeurs des estimations de toxicité aiguë (ETA) servant au classement en fonction de la toxicité par inhalation dans le tableau 3.1.1 sont basées sur des essais utilisant une durée d'exposition de 4 heures sur des animaux de laboratoire (3.1.2.6.1). Les valeurs existantes de CL₅₀ par inhalation obtenues dans le cadre d'études utilisant des durées d'exposition autres qu'une heure (3.1.2.6.1) peuvent être ajustées pour correspondre à une durée d'exposition de 4 heures à l'aide de l'équation de ten Berge ($C^n \times t = k$) pour les gaz et vapeurs et de la règle de Haber ($C \times t = k$) pour les poussières et brouillards, comme suit :

Formule à utiliser pour les gaz et vapeurs

$$CL_{50}(4 \text{ heures}) = \left(\frac{C^n \times t}{4} \right)^{1/n}$$

où :

C = CL₅₀ pour la durée d'exposition t
 n = exposant propre à chaque produit chimique
 t = durée d'exposition, en heures, pour la concentration C

Formule à utiliser pour les poussières et brouillards

$$CL_{50}(4 \text{ heures}) = \frac{C \times t}{4}$$

où :

C = CL₅₀ pour la durée d'exposition t
 t = durée d'exposition, en heures, pour la concentration C

3.1.5.3.2 Une valeur par défaut de 2 est utilisée pour l'exposant n, sauf s'il existe des données concluantes indiquant qu'une valeur différente est plus appropriée. Les durées d'exposition pouvant être converties vont de 30 minutes à 8 heures. Une autorité compétente peut décider s'il est acceptable de convertir d'autres durées d'exposition. Les données obtenues à partir d'une exposition de longue durée ne doivent pas être converties, car la classe de danger visée ici concerne la toxicité aiguë. On trouvera dans le document d'orientation 39 de l'OCDE (section 4.1, Outline of the exposure methodology) des indications sur la durée d'exposition pour l'évaluation de la toxicité aiguë par inhalation. ».

Exemples : classement en fonction de la valeur de CL₅₀ calculée pour 4 heures

Exemple 1 : Substance (liquide)

1. Dans cet exemple, la valeur expérimentale de la CL₅₀ pour une exposition de 6 heures aux vapeurs de la substance est de 13,6 mg/l.
2. En l'absence d'autre information sur l'exposant n, la valeur par défaut (n = 2) sera utilisée.

Critère :

$$CL_{50}(4 \text{ heures}) = \left(\frac{C^n \times t}{4} \right)^{1/n}$$

Calcul

$$CL_{50}(4 \text{ heures}) = \left(\frac{C^n \times t}{4} \right)^{\frac{1}{n}} = \left(\frac{13,6^2 \times 6}{4} \right)^{\frac{1}{2}} = 16,7$$

3. Par conséquent, la substance est classée dans la catégorie 4 selon les critères indiqués pour les vapeurs dans le tableau 3.1.1 (catégorie 4 : $10,0 < \text{ETA} \leq 20,0$).

Exemple 2 : Substance (solide)

4. Dans cet exemple, la valeur expérimentale de la CL_{50} pour une exposition de 2 heures aux poussières de la substance est de 0,26 mg/l.

Critère :

$$\text{CL}_{50}(4 \text{ heures}) = \frac{C \times t}{4}$$

Calcul

$$\text{CL}_{50}(4 \text{ heures}) = \frac{C \times t}{4} = \frac{0,26 \times 2}{4} = 0,13$$

5. Par conséquent, la substance est classée dans la catégorie 2 selon les critères indiqués pour les poussières et brouillards dans le tableau 3.1.1 (catégorie 2 : $0,05 < \text{ETA} \leq 0,5$). »

Chapitre 3.2

3.2.1.2 Remplacer la deuxième phrase par la phrase suivante :

« Le classement doit être fondé sur des données acceptables pour toutes les parties, produites à l'aide de méthodes validées selon des procédures internationales, telles que les lignes directrices de l'OCDE ou des méthodes équivalentes (voir 1.3.2.4.3). ».

Dans la dernière phrase, remplacer « 3.2.2.6 » par « 3.2.2.7 ».

3.2.1.3 Dans la première phrase, remplacer « 3.2.2.7 » par « 3.2.2.8 ».

Dans la dernière phrase, remplacer « 3.2.2.7.3 » par « 3.2.2.8.3 » et ajouter « , 3.2.2.7 » après « 1.3.2.4.9 » dans les références entre parenthèses à la fin du paragraphe.

3.2.2.1 Ajouter « *(étape 1 dans la figure 3.2.1)* » à la fin du titre.

3.2.2.2 Modifier le titre pour lire comme suit : « ***Classification fondée sur des données normalisées obtenues sur les animaux (étape 1 dans la figure 3.2.1)*** ».

Modifier le début de la première phrase pour lire comme suit : « La ligne directrice 404 de l'OCDE est la méthode d'essai sur les animaux acceptée au plan international... ».

3.2.2.3 Ajouter « *(étape 2 dans la figure 3.2.1)* » à la fin du titre.

3.2.2.3.2 Remplacer la première phrase (« Dans la mesure du possible ... par ces méthodes ») par ce qui suit :

« Les critères de classification des méthodes d'essai in vitro/ex vivo actuellement disponibles, adoptés par l'OCDE dans les lignes directrices 430, 431, 435 et 439, sont décrits dans les tableaux 3.2.6 et 3.2.7 (voir 3.2.5.3.4). D'autres méthodes d'essai in vitro/ex vivo validées et acceptées par certaines autorités compétentes peuvent également être envisagées. Une autorité compétente peut décider quels critères de classification doivent éventuellement être appliqués à d'autres méthodes d'essai pour conclure à la classification ou l'absence de classification d'une substance pour ses effets cutanés. ».

3.2.2.3.3 (nouveau) Placer les deux dernières phrases de l'actuel paragraphe 3.2.2.3.2 (« Les données in vitro/ex vivo... prises en compte ») dans un nouveau paragraphe 3.2.2.3.3 et remplacer « des méthodes d'essai utilisées » par « de la ou des méthode(s) d'essai utilisée(s) ».

Les paragraphes 3.2.2.2.3 à 3.2.2.3.3 actuels deviennent les 3.2.2.3.4 à 3.2.2.3.4.3.

3.2.2.3.4.1 (nouveau, ancien 3.2.2.3.3.1) Ajouter « (voir 3.2.5.3.4) » à la fin du paragraphe, après « tableau 3.2.6 ».

Les paragraphes 3.2.2.3.4 à 3.2.2.3.4.2 actuels deviennent les 3.2.2.3.5 à 3.2.2.3.5.2.

3.2.2.3.5.1 (nouveau, ancien 3.2.2.3.4.1) Ajouter « (voir 3.2.5.3.4) » à la fin du paragraphe, après « tableau 3.2.7 ».

3.2.2.3.5.2 (nouveau, ancien 3.2.2.3.4.2) Supprimer la dernière phrase.

3.2.2.3.6 (nouveau) Ajouter un nouveau titre, libellé comme suit :

« 3.2.2.3.6 *Absence de classement au titre des effets cutanés* ».

3.2.2.3.6.1 (nouveau, ancien 3.2.2.3.4.3) Modifier pour lire comme suit :

« 3.2.2.3.6.1 Lorsque les autorités compétentes n'adoptent pas la catégorie 3, un résultat négatif obtenu à l'aide d'une méthode d'essai in vitro/ex vivo pour l'irritation cutanée qui est validée selon des procédures internationales, par exemple la ligne directrice 439 de l'OCDE, peut être utilisé pour conclure à l'absence de classement au titre de l'irritation cutanée. Si les autorités compétentes adoptent la catégorie 3, des informations complémentaires sont nécessaires pour établir une distinction entre la catégorie 3 et l'absence de classement. ».

3.2.2.4 Modifier le titre pour lire comme suit :

« **3.2.2.4** *Classification fondée sur d'autres données existantes sur des effets cutanés sur animaux (étape 3 dans la figure 3.2.1)* ».

3.2.2.5 Modifier pour lire comme suit :

« **3.2.2.5** *Classification fondée sur un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide ou alcaline (étape 4 dans la figure 3.2.1)* ».

En général, on peut s'attendre à ce que les substances ayant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) provoquent des effets cutanés importants, surtout lorsque ce pH est associé à une réserve acide/alcaline. Une substance dont le pH est ≤ 2 ou $\geq 11,5$ est donc considérée comme corrosive pour la peau (catégorie 1) à cette étape si elle présente une réserve acide/alcaline significative ou s'il n'existe pas de données concernant la réserve acide/alcaline. Toutefois, si l'examen de la réserve acide/alcaline laisse penser que la substance pourrait ne pas être corrosive en dépit d'un pH extrême, le résultat est jugé non concluant à cette étape (voir la figure 3.2.1). Une valeur de pH > 2 ou $< 11,5$ est considérée comme non concluante et ne peut être utilisée aux fins de classement. La réserve acide/alcaline et le pH peuvent être déterminés à l'aide de différentes méthodes, notamment celles décrites dans la ligne directrice 122 de l'OCDE et dans Young *et al.* (1988), en tenant compte des différences qui existent entre ces méthodes (voir 3.2.5.3.6). Une autorité compétente peut décider quels critères appliquer pour déterminer si une réserve acide/alcaline est significative. ».

3.2.2.6 Ajouter « (étape 5 dans la figure 3.2.1) » à la fin du titre.

3.2.2.6.1 Modification sans objet en français.

3.2.2.7 (nouveau) Ajouter une nouvelle section 3.2.2.7, libellée comme suit :

« **3.2.2.7** *Classification fondée sur une évaluation globale de la force probante des données (étape 6 dans la figure 3.2.1)* ».

3.2.2.7.1 Une évaluation globale de la force probante des données est indiquée lorsqu'aucune des étapes précédentes n'a abouti à une conclusion définitive concernant la classification. Dans certains cas, lorsque la décision relative à la classification a été reportée jusqu'à l'étape de l'évaluation globale de la force probante des données, mais qu'aucune autre donnée n'est disponible, il peut tout de même être possible de classer la substance.

3.2.2.7.2 Une substance ayant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline négligeable (résultat jugé non concluant à l'étape 4 ; voir 3.2.2.5) et pour laquelle il n'existe pas d'autre information devrait être classée dans la catégorie 1 (corrosion cutanée) à cette étape. Si des données non concluantes sont également disponibles à d'autres étapes, mais que l'évaluation globale de la force probante des données demeure non concluante, le résultat relatif au pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) doit l'emporter et la substance être classée dans la catégorie de corrosion cutanée 1 à cette étape, indépendamment de la réserve acide/alcaline. Dans le cas des mélanges, une approche différente, détaillée au 3.2.3.1.3, est appliquée. ».

L'actuel paragraphe 3.2.2.7 devient le 3.2.2.8 et les paragraphes 3.2.2.7.1, 3.2.2.7.2 et 3.2.2.7.3 deviennent les 3.2.2.8.1, 3.2.2.8.2 et 3.2.2.8.3.

3.2.2.8 (nouveau, ancien 3.2.2.7) Ajouter « **(figure 3.2.1)** » à la fin du titre.

3.2.2.8.2 (nouveau, ancien 3.2.2.7.2) Modifier la première phrase pour lire comme suit :

« Dans la méthode par étapes (figure 3.2.1), les données existantes obtenues sur l'homme et les données normalisées obtenues sur les animaux constituent l'étape supérieure, suivies par les données *in vitro/ex vivo*, par les autres données existantes sur des effets cutanés sur les animaux, par le pH extrême et la réserve acide/alcaline et, enfin, par les méthodes non fondées sur des essais. ».

Dans la deuxième phrase, remplacer « méthode fondée sur la force probante des données » par « évaluation de la force probante des données ».

3.2.2.8.3 (nouveau, ancien 3.2.2.7.3, remplacer « méthode globale fondée sur la force probante des données » par « évaluation globale de la force probante des données » (deux occurrences).

Dans la dernière phrase, remplacer « irritation » par « irritation cutanée », remplacer « les épreuves » par « des épreuves » et ajouter « également » après « donneraient ».

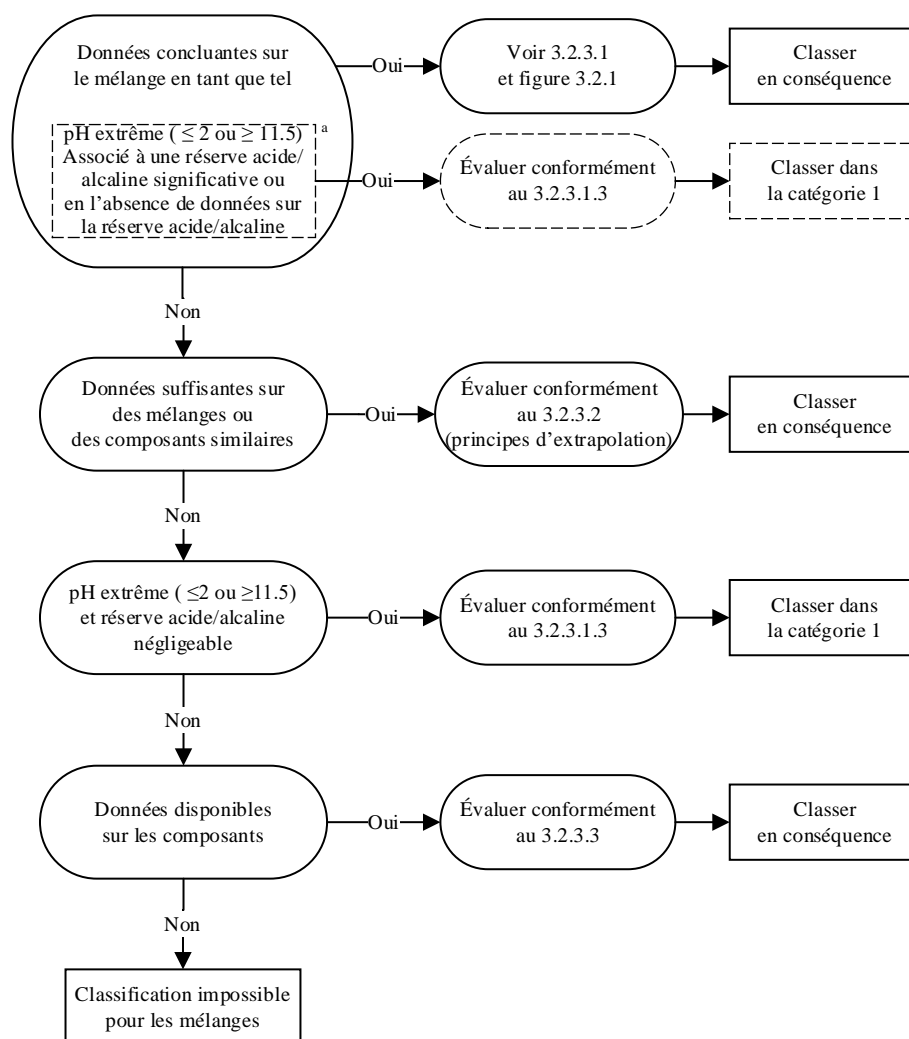
Figure 3.2.1, modifier comme suit :

- Texte entre les cases « Étape 3 » et « Étape 4 » : remplacer « *Pas de données, données aboutissant à une absence de classification ou données non concluantes^b* » par « *Pas de données, absence de classification au titre de la corrosion/irritation cutanée ou données non concluantes^b* ».
- Texte entre les cases « Étape 4 » et « Étape 5 » : remplacer « *données démontrant une réserve acide ou alcaline faible ou nulle* » par « *données démontrant une réserve acide/alcaline négligeable* ».
- Case « Étape 6 » : remplacer « (voir 3.2.2.7.3) » par « (voir 3.2.2.7) ».
- Case de sortie « Classification impossible » : remplacer le texte par « Classification impossible pour les substances^c ».
- Case de droite commençant par « Évaluation de la cohérence avec les étapes de rang inférieur » : remplacer « 3.2.2.7.3 » par « 3.2.2.8.3 ».
- Note « a » : remplacer « 3.2.2.7 » par « 3.2.2.8 ».
- Ajouter une nouvelle note « c » libellée comme suit : « ^c *Dans le cas des mélanges, il convient de suivre le diagramme de décision de la figure 3.2.2.* ».

3.2.3 Ajouter le nouveau texte et la nouvelle figure ci-après sous le titre actuel :

« Dans la classification de corrosion ou d'irritation cutanée, on procède par étapes en fonction des informations disponibles pour le mélange en tant que tel et pour ses composants. Le processus est représenté de façon schématique dans la figure 3.2.2.

Figure 3.2.2
Étapes de la classification des mélanges pour la corrosion ou l'irritation cutanée



^a Les cases entourées d'une ligne tiretée représentent une sous-étape particulière à l'étape des données concluantes sur le mélange en tant que tel. Toutefois, contrairement aux prescriptions concernant les substances, dans le cas des mélanges présentant « un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline négligeable », mais pour lesquels il n'existe pas d'autres données concluantes sur le mélange en tant que tel, ou pour lesquels l'évaluation globale de la force probante des données à partir de l'ensemble des données disponibles sur le mélange en tant que tel n'est pas concluante, les données sont considérées comme non concluantes à chaque sous-étape de l'étape des données concluantes sur le mélange en tant que tel. Ces mélanges doivent faire l'objet d'une évaluation conformément aux principes d'extrapolation avant que le pH extrême puisse être considéré comme concluant aux fins de la classification. ».

3.2.3.1.1 Dans la dernière phrase, remplacer « méthode de calcul » par « classification fondée sur les composants ».

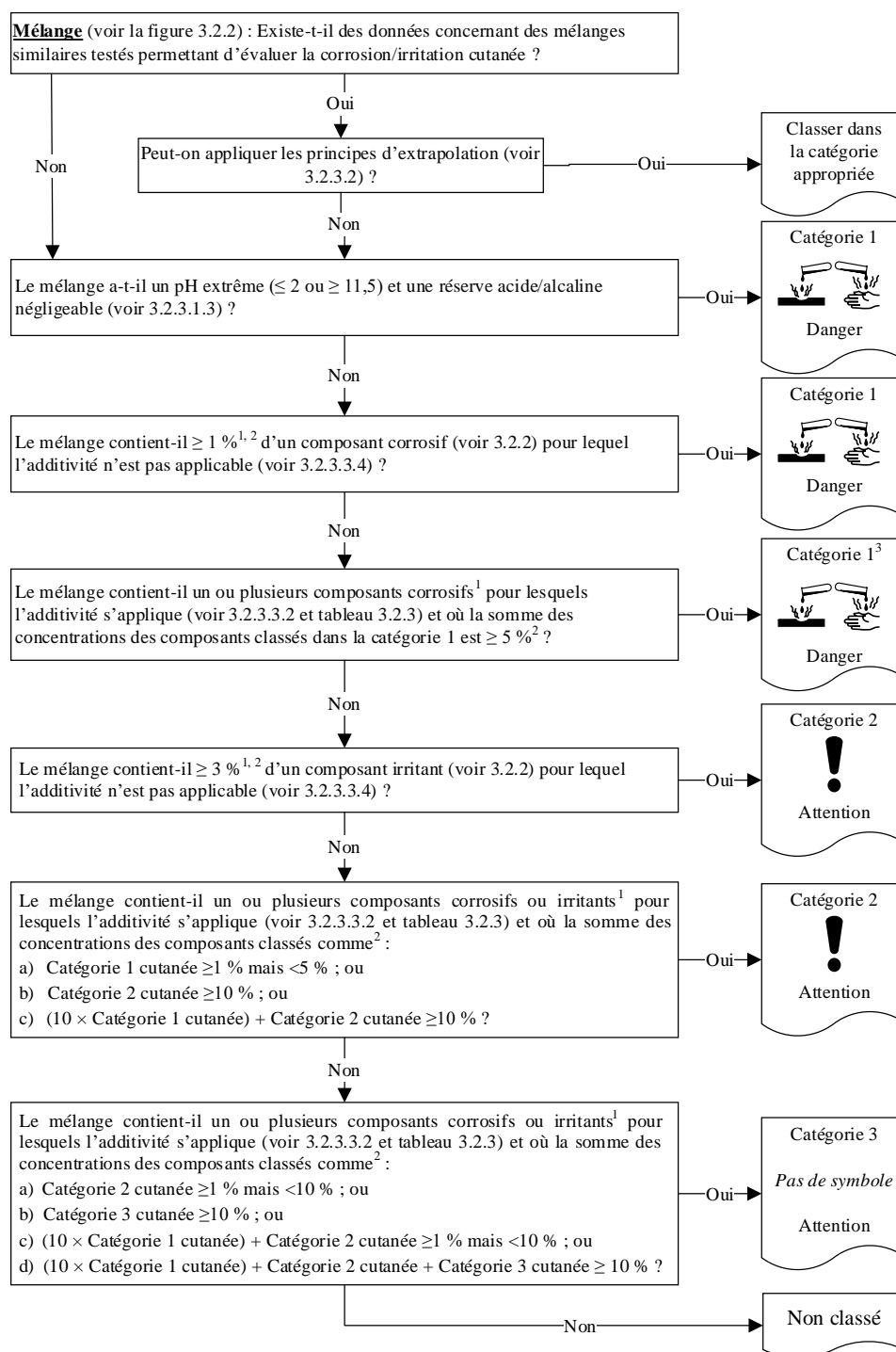
3.2.3.1.2 Modifier la première phrase pour lire comme suit :

« Les méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées selon des procédures internationales peuvent ne pas avoir été validées en utilisant des mélanges ; bien que ces méthodes soient considérées comme étant largement applicables à ceux-ci, elles ne peuvent être utilisées pour le classement des mélanges que si tous les ingrédients les composant relèvent du domaine d'application de la ou des méthodes d'essai utilisées. ».

- 3.2.3.1.3 Modifier pour lire comme suit :
- « Un mélange ayant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) est considéré comme corrosif (catégorie 1) à l'étape 4 s'il présente une réserve acide/alcaline significative ou s'il n'existe pas de données concernant la réserve acide/alcaline. Toutefois, si l'examen de la réserve acide/alcaline laisse penser que le mélange pourrait ne pas être corrosif en dépit d'un pH extrême, le résultat est jugé non concluant à l'étape 4 (voir la figure 3.2.1). Si l'évaluation globale de la force probante des données n'est toujours pas concluante ou s'il n'existe pas d'autres données que le pH et la réserve acide/alcaline, les mélanges ayant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline négligeable doivent être évalués à l'aide des principes d'extrapolation décrits au 3.2.3.2. Si les principes d'extrapolation ne peuvent être appliqués, les mélanges ayant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline négligeable doivent être classés dans la catégorie 1 en ce qui concerne les effets cutanés (voir la figure 3.2.2). Une valeur de pH > 2 ou $< 11,5$ est considérée comme non concluante et ne peut être utilisée aux fins de classement. La réserve acide/alcaline et le pH peuvent être déterminés à l'aide de différentes méthodes, notamment celles décrites dans la ligne directrice 122 de l'OCDE et dans Young *et al.* (1988), en tenant compte des différences qui existent entre ces méthodes (voir 3.2.5.3.6). Une autorité compétente peut décider quels critères appliquer pour déterminer si une réserve acide/alcaline est significative. ».
- 3.2.3.2.5 Modification sans objet en français.
- 3.2.3.3.4 Modifier le milieu de la troisième phrase pour lire comme suit : « ...le pH est le critère de classification (voir 3.2.3.1.3) car le pH extrême offre... ».
- 3.2.5.1 Dans le diagramme de décision 3.2.1, modifier la question commençant par « **La substance ou le mélange** sont-ils » pour lire comme suit :
- « **La substance ou le mélange** sont-ils **corrosifs, irritants ou irritants légers** (voir 3.2.2 et 3.2.3.1) conformément à la méthode par étapes (voir 3.2.2.8 et figures 3.2.1 et 3.2.2) ? ».

3.2.5.2 Remplacer le diagramme de décision 3.2.2 par ce qui suit :

«



».

Dans la note 2 de bas de page, remplacer « voir 3.2.3.3.6 » par « voir 3.2.3.3.5 et 3.2.3.3.6 ».

3.2.5.3.1 Remplacer « méthode fondée sur la force probante des données » par « évaluation de la force probante des données ».

3.2.5.3.4 La modifications concernant le titre du paragraphe est sans objet en français. Dans la première phrase, remplacer « et 439 » par « et/ou 439 ».

3.2.5.3.6 Ajouter les nouveaux paragraphes ci-après :

« 3.2.5.3.6 *Instructions d'utilisation du pH et de la réserve acide/alcaline pour le classement au titre de la corrosion cutanée ou de l'irritation cutanée*

3.2.5.3.6.1 Les méthodes permettant de déterminer le pH, telles que la ligne directrice 122 de l'OCDE et la méthode décrite par Young *et al.* (1988), divergent en ce qui concerne la concentration de la substance ou du mélange dont le pH est déterminé, avec des valeurs de 1 %, 10 % et 100 %. La réserve acide/alcaline est aussi déterminée différemment entre ces méthodes, à savoir jusqu'à un pH de 7 pour les acides et les bases (ligne directrice 122 de l'OCDE) ou jusqu'à un pH de 4 pour les acides et de 10 pour les bases (Young *et al.*, 1988). En outre, les unités utilisées pour exprimer la réserve acide/alcaline sont différentes entre ces deux méthodes.

3.2.5.3.6.2 Des critères permettant de déterminer les substances et les mélanges devant être classés dans la catégorie 1 pour les effets cutanés en fonction du pH et de la réserve acide/alcaline ont été mis au point, à partir d'une combinaison de valeurs de pH et de réserve acide/alcaline calculées selon une méthode particulière (Young *et al.*, 1988). Il se peut donc que ces critères ne soient pas directement applicables lorsque d'autres concentrations ou méthodes d'essai sont utilisées pour mesurer le pH et la réserve acide/alcaline. Par ailleurs, l'étalonnage et la validation de ces critères étaient fondés sur un ensemble de données limité concernant les effets cutanés. La valeur prédictive de la combinaison du pH et de la réserve acide/alcaline pour la classification dans la catégorie 1 au titre des effets cutanés est donc limitée, en particulier pour les substances et les mélanges présentant un pH extrême, mais une réserve acide/alcaline négligeable. Les critères élaborés par Young *et al.* (1988) pour la classification dans la catégorie 1 peuvent servir de point de départ pour déterminer si une substance ou un mélange a une réserve acide/alcaline significative ou négligeable. Une autorité compétente peut décider quels critères appliquer pour déterminer si une réserve acide/alcaline est significative. ».

* *Références : J. R. Young, M. J. How, A. P. Walker et W. M. Worth. 1988. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. Toxicol. In Vitro, 2(1): 19-26. doi: 10.1016/0887-2333(88)90032-x.* ».

Chapitre 3.3

3.3.1.2 Remplacer le texte actuel par le texte suivant :

« 3.3.1.2 À des fins de classement, toutes les informations disponibles et utiles sur les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire sont collectées, et leur qualité est évaluée en fonction de leur pertinence et de leur fiabilité. Le classement doit être fondé sur des données/des résultats acceptables pour toutes les parties, obtenus au moyen de méthodes et/ou de méthodes définies¹ validées selon des procédures internationales. Il s'agit notamment des lignes directrices de l'OCDE et des méthodes équivalentes/méthodes définies (voir 1.3.2.4.3). On trouvera dans les sections 3.3.2.1 à 3.3.2.8 des critères de classification pour les différents types d'informations pouvant être disponibles. ».

Ajouter la nouvelle note de bas de page 1, comme suit :

« ¹ Selon le document d'orientation 255 de l'OCDE concernant la notification des méthodes définies à utiliser dans le cadre des méthodes intégrées d'essai et d'évaluation, les méthodes définies d'essai et d'évaluation consistent à appliquer une procédure déterminée d'interprétation des données aux données obtenues à partir d'un ensemble défini de sources d'information,

afin d'obtenir des résultats qui puissent être utilisés seuls, ou avec d'autres sources d'information dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données, de façon à répondre à un besoin particulier en matière de réglementation. ».

3.3.1.3 et 3.3.1.4 Ajouter les deux nouveaux paragraphes suivants :

« 3.3.1.3 Une *méthode par étapes* (voir 3.3.2.10) organise les informations disponibles par niveaux ou étapes permettant de prendre des décisions d'une manière structurée et progressive. Le classement s'effectue automatiquement quand les informations répondent systématiquement aux critères. Cependant, lorsque les informations disponibles donnent des résultats incohérents ou contradictoires à une même étape, le classement d'une substance ou d'un mélange s'effectue sur la base de la force probante des données à cette étape. Dans certains cas, lorsque les informations provenant de différentes étapes donnent des résultats incohérents ou contradictoires (voir 3.3.2.10.3), ou lorsque, prises séparément, les données ne sont pas suffisantes pour déterminer le classement, on a recours à une évaluation globale de la force probante des données (voir 1.3.2.4.9, 3.3.2.9 et 3.3.5.3.1).

3.3.1.4 On trouve dans le 3.3.5.3 des indications relatives à l'interprétation des critères et des renvois aux documents d'orientation pertinents. ».

3.3.2 Supprimer « (voir tableau 3.3.1) » à l'alinéa a) et « (voir tableau 3.3.2) » à l'alinéa b) et dans la dernière phrase.

3.3.2.1 et 3.3.2.2 (nouveaux) Ajouter les nouveaux paragraphes suivants :

« 3.3.2.1 *Classification fondée sur des données obtenues sur l'homme (étape 1 de la figure 3.3.1)*

Les données fiables et de bonne qualité existantes relatives aux lésions oculaires graves/à l'irritation oculaire obtenues sur l'homme devraient être dûment exploitées lorsqu'elles présentent un intérêt pour le classement (voir 3.3.5.3.2) et devraient être évaluées en premier lieu, dans la mesure où elles donnent des informations en relation directe avec les effets sur l'œil. Les données existantes obtenues sur l'homme peuvent résulter d'une exposition unique ou d'expositions répétées dans divers cas de figure relevant, par exemple, de la vie professionnelle, de l'utilisation par les consommateurs, des transports ou des interventions d'urgence, et être rapportées dans des études cliniques et épidémiologiques et dans des études de cas et des observations bien étayées (voir 1.1.2.5 c), 1.3.2.4.7 et 1.3.2.4.9). Bien que les données obtenues sur l'homme provenant des bases de données sur les accidents ou de celles des centres antipoison puissent servir aux fins de la classification, l'absence d'incidents ne suffit pas à elle seule à justifier l'absence de classification, étant donné que les expositions sont généralement inconnues ou incertaines.

3.3.2.2 *Classification fondée sur les résultats d'essais normalisés sur les animaux (étape 1 de la figure 3.3.1)*

La ligne directrice 405 de l'OCDE est la méthode d'essai sur les animaux disponible actuellement et acceptée au plan international aux fins de la classification au titre des lésions oculaires graves ou une irritation oculaire (voir tableaux 3.3.1 et 3.3.2, respectivement) ; c'est en outre l'essai normalisé sur les animaux. Dans sa version actuelle, la ligne directrice 405 nécessite d'utiliser au maximum trois animaux. Les résultats des études menées sur les animaux en application des précédentes versions de la ligne directrice 405, pour lesquelles on utilisait plus de trois animaux, sont également considérés comme des essais normalisés sur les animaux lorsqu'ils sont interprétés conformément au 3.3.5.3.3. ».

3.3.2.1.1 à 3.3.2.1.2.3 Les paragraphes actuels 3.3.2.1.1 à 3.3.2.1.2.3 deviennent les nouveaux paragraphes 3.3.2.2.1 à 3.3.2.2.2.3.

Tableau 3.3.1 Supprimer la note « a ». Les notes « b » et « c » actuelles deviennent « a » et « b » respectivement.

Dans la note « b », remplacer « 3.3.5.3 » par « 3.3.5.3.3 ».

3.3.2.2.1 (nouveau, ancien 3.3.2.1.2.1) Dans la dernière phrase, remplacer « un produit chimique » par « une substance ».

3.3.2.2.2 (nouveau, ancien 3.3.2.1.2.2) Remplacer « Catégories 2A et 2B » par « catégorie 2A et catégorie 2B ».

Tableau 3.3.2 Supprimer la note « a ». Les notes « b » et « c » actuelles deviennent « a » et « b », respectivement.

Dans la note « b », remplacer « 3.3.5.3 » par « 3.3.5.3.3 ».

3.3.2.2 et 3.3.2.2.1 Les paragraphes 3.3.2.2 et 3.3.2.2.1 actuels deviennent les nouveaux paragraphes 3.3.2.10 et 3.3.2.10.1.

Supprimer les paragraphes 3.3.2.2.2, 3.3.2.2.3, 3.3.2.2.4, 3.3.2.2.5 et 3.3.2.2.6.

3.3.2.3 à 3.3.2.9 Ajouter les nouveaux paragraphes suivants (et les notes de bas de page 2 et 3 correspondantes) :

« 3.3.2.3 Classification fondée sur des méthodes définies (étape 2 de la figure 3.3.1) »

Les méthodes définies consistent à utiliser une combinaison, fondée sur des règles, de données obtenues à partir d'un ensemble prédéfini de sources d'information différentes (par exemple, méthodes *in vitro*, méthodes *ex vivo*, propriétés physico-chimiques ou méthodes non fondées sur des essais). Il est reconnu que la plupart des méthodes *in vitro/ex vivo* appliquées séparément ne sont pas en mesure de remplacer entièrement les méthodes *in vivo* pour la plupart des critères terminaux d'évaluation prévus par les réglementations. Dans ce contexte, les méthodes définies peuvent avantageusement servir à combiner des données pour la classification des substances et des mélanges. Les résultats obtenus avec une méthode définie validée selon des procédures internationales, telles qu'une ligne directrice de l'OCDE sur une méthode définie ou une méthode équivalente, sont concluants pour la classification des lésions oculaires graves/de l'irritation oculaire si les critères de la méthode définie sont satisfaits (voir 3.3.5.3.4)². Les données obtenues au moyen d'une méthode définie ne peuvent être utilisées à des fins de classement que lorsque la substance soumise à l'essai relève du domaine d'application de ladite méthode définie. Les limites supplémentaires décrites dans les documents publiés sur la question doivent également être prises en compte.

3.3.2.4 Classification fondée sur des données *in vitro/ex vivo* (étape 2 de la figure 3.3.1)

3.3.2.4.1 Les critères de classification des méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* actuellement disponibles, adoptés par l'OCDE dans les lignes directrices 437, 438, 460, 491, 492, 494 et 496, sont décrits dans le tableau 3.3.6 (voir 3.3.5.3.5.1). Considérées individuellement, ces lignes directrices pour les essais *in vitro/ex vivo* traitent des lésions oculaires graves ou de l'absence de classification concernant le danger pour l'œil, mais ne traitent pas de l'irritation oculaire. Par conséquent, les données provenant d'un essai conforme à une ligne directrice de l'OCDE pour les essais *in vitro/ex vivo* prise individuellement peuvent être utilisées uniquement pour conclure à une classification dans la catégorie 1 ou à l'absence de classification, et ne peuvent être utilisées pour conclure à une classification dans la catégorie 2. Lorsque le résultat obtenu au moyen d'une méthode *in vitro/ex vivo* appliquée individuellement est « qu'aucune prédiction ne peut être faite sur la base de ce seul essai » (voir par

exemple le tableau 3.3.6), une conclusion ne peut être tirée sur la base de ce seul résultat et des données supplémentaires sont donc nécessaires pour effectuer la classification (voir 3.3.5.3.4.3 et 3.3.5.3.4.4).

3.3.2.4.2 D'autres méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées et acceptées par certaines autorités compétentes sont décrites au 3.3.5.3.5.2. Certaines de ces méthodes peuvent être utiles pour effectuer une classification dans la catégorie 2. Une autorité compétente peut décider quels critères de classification doivent éventuellement être appliqués à ces méthodes d'essai pour conclure à la classification ou l'absence de classification d'une substance pour ses effets sur l'œil.

3.3.2.4.3 Les données *in vitro/ex vivo* ne peuvent être utilisées à des fins de classement que lorsque la substance soumise à l'essai relève du domaine d'application de la (des) méthode(s) d'essai utilisée(s). Les limites supplémentaires décrites dans les documents publiés sur la question doivent également être prises en compte.

3.3.2.4.4 *Lésions oculaires graves (catégorie 1)/Effets irréversibles sur les yeux*

3.3.2.4.4.1 Lorsque des essais ont été menés conformément aux lignes directrices 437, 438, 460, 491 ou 496 de l'OCDE, une substance est classée pour les lésions oculaires graves dans la catégorie 1 sur la base des critères indiqués dans le tableau 3.3.6. (voir 3.3.5.3.5.1).

3.3.2.4.4.2 Bien que les lignes directrices de l'OCDE pour les essais *in vitro/ex vivo* et les méthodes équivalentes actuellement disponibles n'aient pas été conçues pour mettre en évidence les substances induisant une décoloration de l'œil, certains effets comparables peuvent néanmoins être observés au moyen de ces essais. Par conséquent, lorsque, après lavage, une décoloration de la cornée ou des cellules soumises à l'essai par rapport au témoin est observée au moyen d'une méthode conforme aux lignes directrices 437, 438, 492 ou 494 de l'OCDE, ou d'autres méthodes équivalentes, indiquant que l'effet observé est permanent, une autorité compétente peut exiger la classification d'une substance pour les lésions oculaires graves dans la catégorie 1.

3.3.2.4.5 *Irritation oculaire (catégorie 2)/Effets réversibles sur les yeux*

3.3.2.4.5.1 Des résultats positifs obtenus au moyen d'une méthode d'essai *in vitro/ex vivo* validée selon des procédures internationales pour le recensement des substances induisant une irritation oculaire peuvent être utilisés pour classer une substance dans la catégorie 2/2A³.

3.3.2.4.5.2 Si les autorités compétentes optent pour la catégorie 2A ou la catégorie 2B, il est important de noter que les méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* actuellement validées pour les effets sur l'œil ne permettent pas de faire la distinction entre ces deux catégories. Dans ce cas, si les critères de classification dans la catégorie 2 ont été considérés comme satisfaits et si aucune autre information pertinente n'est disponible, la classification doit se faire dans la catégorie 2/2A.

3.3.2.4.6 *Pas de classification pour les effets sur l'œil*

Les lignes directrices 437, 438, 491, 492, 494 et 496 de l'OCDE (voir tableau 3.3.6 dans le 3.3.5.3.5.1) peuvent être utilisées pour conclure à l'absence de classification d'une substance pour ses effets sur l'œil.

3.3.2.5 *Classification fondée sur des données obtenues sur l'homme, des données normalisées sur animaux ou des données in vitro/ex vivo concluantes pour la corrosion cutanée (étape 3 de la figure 3.3.1)*

Les substances classées comme corrosives pour la peau (catégorie 1 cutanée) sur la base de données obtenues sur l'homme, de données

normalisées sur animaux ou de données *in vitro/ex vivo* concluantes pour la corrosion cutanée conformément aux critères du chapitre 3.2 sont également considérées comme des substances provoquant des lésions oculaires graves (catégorie 1 oculaire). L'irritation cutanée (catégorie 2 cutanée), l'irritation cutanée légère (catégorie 3 cutanée) et l'absence de classification pour l'irritation cutanée, ainsi que les données obtenues sur l'homme (comme décrit au chapitre 3.2), ne suffisent pas à conclure à une irritation oculaire ou à l'absence de classification pour les effets sur l'œil, mais peuvent être prises en considération dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données.

3.3.2.6 *Classification fondée sur d'autres données existantes sur des effets cutanés ou oculaires sur animaux (étape 4 de la figure 3.3.1)*

D'autres données existantes sur des effets cutanés ou oculaires sur animaux peuvent être utilisées à des fins de classement, mais elles peuvent présenter des limites quant aux conclusions pouvant être tirées (voir 3.3.5.3.6). Les substances classées comme corrosives pour la peau (catégorie 1 cutanée) sur la base d'autres données existantes sur les effets cutanés selon les critères du chapitre 3.2 sont également considérées comme des substances induisant des lésions oculaires graves (catégorie 1 oculaire). D'autres données existantes sur des effets cutanés conduisant à une classification dans la catégorie 2 ou 3 cutanée ou à une absence de classification ne peuvent pas être utilisées seules pour conclure à une irritation oculaire ou à une absence de classification pour les effets sur l'œil, mais peuvent être prises en compte dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données.

3.3.2.7 *Classification fondée sur un pH extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline (étape 5 de la figure 3.3.1)*

Les substances ayant un pH extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) ont généralement des effets importants sur l'œil, surtout lorsque ce pH est associé à une réserve acide/alcaline significative. Une substance dont le pH est ≤ 2 ou $\geq 11,5$ est donc considérée comme induisant des lésions oculaires graves (catégorie 1) à cette étape si elle présente une réserve acide/alcaline significative ou s'il n'existe pas de données concernant la réserve acide/alcaline. Toutefois, si l'examen de la réserve acide/alcaline laisse penser que la substance pourrait ne pas induire de graves lésions oculaires malgré un pH extrême, le résultat est jugé non concluant à cette même étape (voir figure 3.3.1). Un $\text{pH} > 2$ ou $< 11,5$ est considéré comme non concluant et ne peut être utilisé à des fins de classification. La réserve acide/alcaline et le pH peuvent être déterminés au moyen de différentes méthodes, notamment celles décrites dans la ligne directrice 122 de l'OCDE et dans la publication de Young *et al.* (1988), sachant cependant que des différences existent entre ces méthodes (voir 3.3.5.3.7). Une autorité compétente peut décider quels critères appliquer pour déterminer si une réserve acide/alcaline est significative.

3.3.2.8 *Classification fondée sur des méthodes sans essais pour les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire ou pour la corrosion cutanée (étape 6 de la figure 3.3.1)*

3.3.2.8.1 Le classement, y compris la conclusion de non-classement, peut reposer sur des méthodes sans essais appliquées au cas par cas, compte dûment tenu de la fiabilité et de l'applicabilité. Ces méthodes comprennent les modèles informatisés estimant les relations qualitatives structure-activité (alertes structurelles, SAR) ou les relations quantitatives structure-activité (QSAR), les systèmes informatiques experts et la lecture croisée par analogie ou par catégorie.

3.3.2.8.2 La méthode de lecture croisée par analogie ou par catégorie doit pouvoir reposer sur suffisamment de données d'essai fiables pour une ou des substances similaires et justifier de la similarité des substances testées et de la ou des substances à classer. Lorsqu'une justification valable de la méthode de

lecture croisée est fournie, elle a souvent un poids supérieur par rapport aux méthodes (Q)SAR.

3.3.2.8.3 La classification fondée sur les méthodes (Q)SAR requiert des données suffisantes et la validation du modèle. La validité des modèles informatiques et de la prévision devrait être évaluée sur la base des principes de validation des (Q)SAR internationalement reconnus. S'agissant de la fiabilité, l'absence d'alertes dans un modèle SAR ou dans un système expert ne suffit pas à justifier l'absence de classement.

3.3.2.8.4 Des données obtenues sans essais qui sont concluantes pour la corrosion cutanée peuvent être utilisées pour la classification des effets oculaires. En conséquence, les substances classées comme corrosives pour la peau (catégorie 1 cutanée) selon les critères du chapitre 3.2 sont également considérées comme des substances induisant des lésions oculaires graves (catégorie 1 oculaire). L'irritation cutanée (catégorie 2), l'irritation cutanée légère (catégorie 3) et l'absence de classification pour l'irritation cutanée selon le chapitre 3.2 ne peuvent pas être invoquées à elles seules pour conclure à une irritation oculaire ou à l'absence de classification pour les effets oculaires, mais peuvent être prises en considération dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données.

3.3.2.9 Classification fondée sur une évaluation globale de la force probante des données (étape 7 de la figure 3.3.1)

3.3.2.9.1 Une évaluation globale de la force probante des données s'appuyant sur l'avis d'un expert est indiquée lorsqu'aucune des étapes précédentes n'a abouti à une conclusion définitive sur la classification. Dans certains cas, lorsque la décision relative à la classification a été reportée jusqu'à l'étape de l'évaluation globale de la force probante des données, mais qu'aucune autre donnée n'est disponible, une classification peut encore être envisageable.

3.3.2.9.2 Une substance ayant un pH extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline négligeable (résultat jugé non concluant à l'étape 5 ; voir 3.3.2.7), et pour laquelle aucune autre information n'est disponible, doit être classée comme induisant des lésions oculaires graves (catégorie 1) à cette étape. Si des données non concluantes obtenues à d'autres étapes sont également disponibles, mais que l'évaluation globale de la force probante des données reste non concluante, la valeur extrême du pH ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) doit être considérée en priorité et la substance doit être classée comme induisant des lésions oculaires graves (catégorie 1) à cette même étape, indépendamment de la valeur de la réserve acide/alcaline. Pour les mélanges, une autre méthode, présentée de manière détaillée au 3.3.3.1.3, est appliquée. ».

Notes en bas de page Insérer les nouvelles notes de bas de page 2 et 3 ci-après relatives aux 3.3.2.3 et 3.3.2.4.5.1, respectivement :

«² Certaines méthodes définies ont été proposées pour les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire (Alépée et al., 2019a, b), mais aucun critère de classification n'a encore été adopté au niveau international.

³ Bien qu'aucun critère de classification n'ait encore été adopté au niveau international pour certaines méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées et/ou adoptées qui sont proposées pour recenser les substances induisant une irritation oculaire, ces méthodes peuvent être adoptées par certaines autorités compétentes (voir 3.3.2.4.2). Si une méthode définie (voir 3.3.2.3) n'est pas disponible ou n'est pas appropriée pour la classification, les données obtenues au moyen de ces méthodes peuvent être prises en considération dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données à cette étape. ».

3.3.2.10 et 3.3.2.10.1 (nouveaux, anciens 3.3.2.2 et 3.3.2.2.1) Modifier pour lire comme suit :

« **3.3.2.10 Classification par étapes (figure 3.3.1)**

3.3.2.10.1 Une évaluation des données initiales par étapes doit être envisagée, lorsque cela est possible, tout en sachant que tous les éléments d'information ne sont pas forcément pertinents (voir figure 3.3.1). Cependant, toutes les informations disponibles, utiles et d'une qualité suffisante doivent être examinées aux fins de la vérification de leur cohérence avec la classification établie. ».

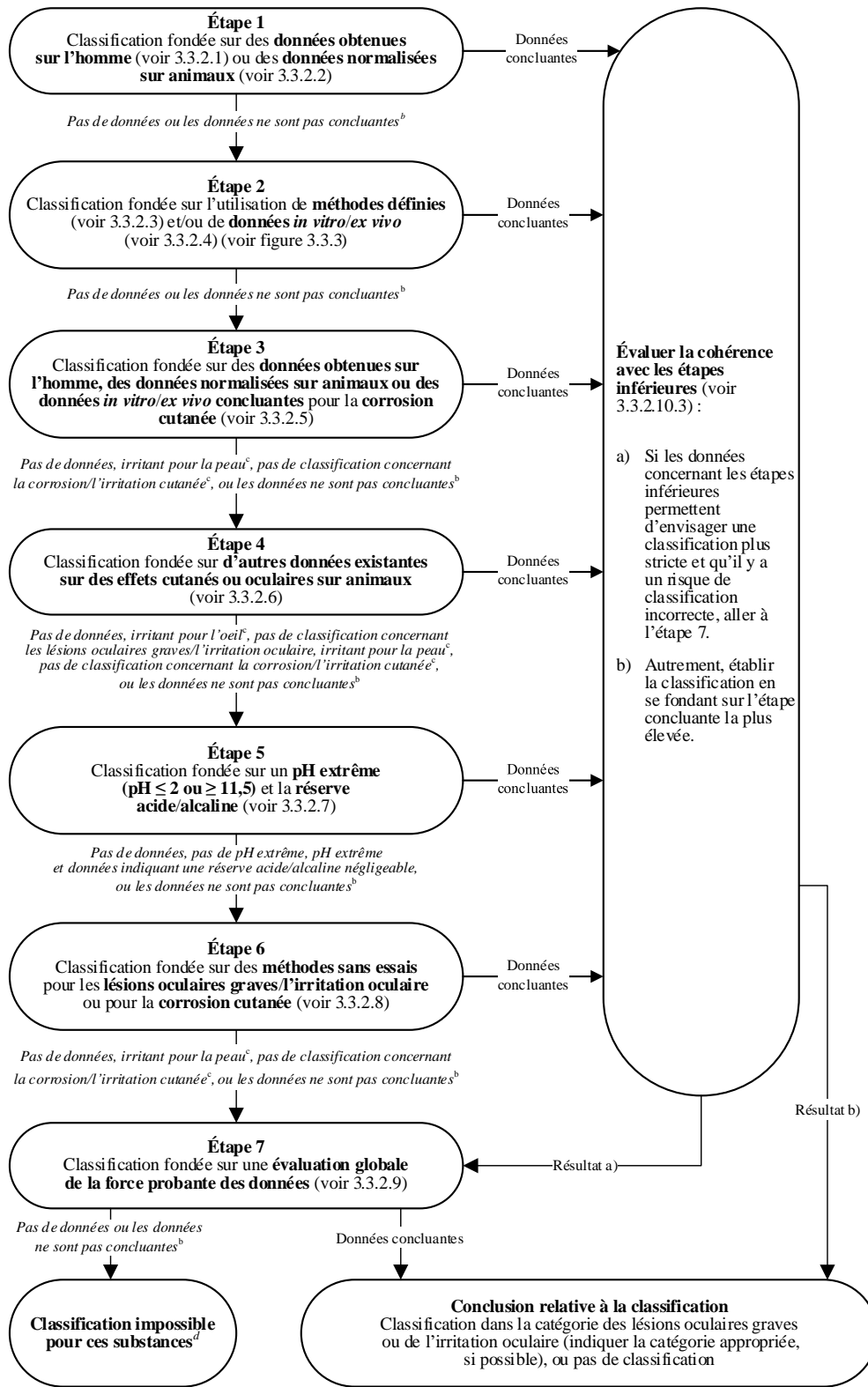
3.3.2.10.2 et 3.3.2.10.3 Ajouter les deux nouveaux paragraphes suivants :

« 3.3.2.10.2 Dans la méthode par étapes (figure 3.3.1), les données existantes obtenues sur l'homme et les données normalisées sur animaux pour les effets sur l'œil constituent l'étape supérieure ; viennent ensuite les données obtenues avec des méthodes définies et les données *in vitro/ex vivo* pour les effets oculaires, les données obtenues sur l'homme/données normalisées sur animaux/données *in vitro/ex vivo* existantes pour la corrosion cutanée, puis les autres données existantes sur animaux pour les effets cutanés ou oculaires, les données sur le pH extrême et la réserve acide/alcaline, et enfin les données obtenues au moyen de méthodes non fondées sur des essais. Lorsque les informations provenant des données réunies à la même étape sont incohérentes ou contradictoires, la conclusion pour cette étape est déterminée par une évaluation fondée sur la force probante des données.

3.3.2.10.3 Lorsque les informations provenant de plusieurs étapes sont incohérentes ou contradictoires au regard de la classification établie, les informations de qualité suffisante d'une étape supérieure ont généralement un poids supérieur par rapport aux informations provenant d'une étape inférieure. Cependant, lorsque les informations d'une étape inférieure aboutiraient à une classification plus stricte que les informations d'une étape supérieure, et qu'il y a un risque de classification incorrecte, le classement est alors déterminé par une évaluation globale fondée sur la force probante des données. Par exemple, après avoir consulté les instructions du 3.3.5.3 comme il convient, les responsables de la classification, préoccupés par le résultat négatif obtenu pour les lésions oculaires graves dans une étude *in vitro/ex vivo* alors que le résultat était positif pour les lésions oculaires graves en utilisant d'autres données existantes sur animaux concernant les effets sur l'œil, utiliseraient une évaluation globale fondée sur la force probante des données. Il en irait de même lorsque des données obtenues sur l'homme feraient état d'une irritation oculaire, mais que l'on disposerait également de données indiquant que les essais *in vitro/ex vivo* ont donné des résultats positifs pour les lésions oculaires graves. ».

Figure 3.3.1 : Remplacer la figure actuelle par la figure suivante :

« Figure 3.3.1 : Application de la méthode par étapes pour les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire^a



».

Remplacer les notes actuelles « a », « b », « c » et « d » de la figure 3.3.1 par les notes ci-après :

« ^a Il convient de prendre connaissance du texte explicatif du 3.3.2.10 ainsi que des instructions du 3.3.5.3 avant d'appliquer la méthode. Seules des données fiables,

adéquates et d'une qualité suffisante devraient être prises en compte dans le cadre de la méthode par étapes.

^b Les informations peuvent être non concluantes pour différentes raisons, notamment :

- *Les données disponibles peuvent être de qualité insuffisante, ou insuffisantes ou inadéquates à d'autres titres aux fins du classement, par exemple en raison de problèmes de qualité liés à une méthode ou à une communication des données expérimentales ;*
- *Les données disponibles peuvent être insuffisantes pour parvenir à une conclusion concernant le classement ; elles peuvent par exemple être indicatives de l'absence de lésions oculaires graves mais ne pas être adaptées pour prouver une irritation oculaire ;*
- *Si les autorités compétentes utilisent la catégorie 2A et la catégorie 2B (irritation oculaire), les données disponibles ne permettront pas toujours d'établir une distinction entre la catégorie 2A et la catégorie 2B.*

^c Il est admis que les substances irritantes pour la peau ne le sont pas forcément pour les yeux et que les substances qui ne sont pas irritantes pour la peau peuvent l'être pour les yeux (voir 3.3.2.5, 3.3.2.6, 3.3.2.8.4 et 3.3.2.9.1).

^d Pour les mélanges, il convient de suivre le diagramme de décision de la figure 3.3.2. ».

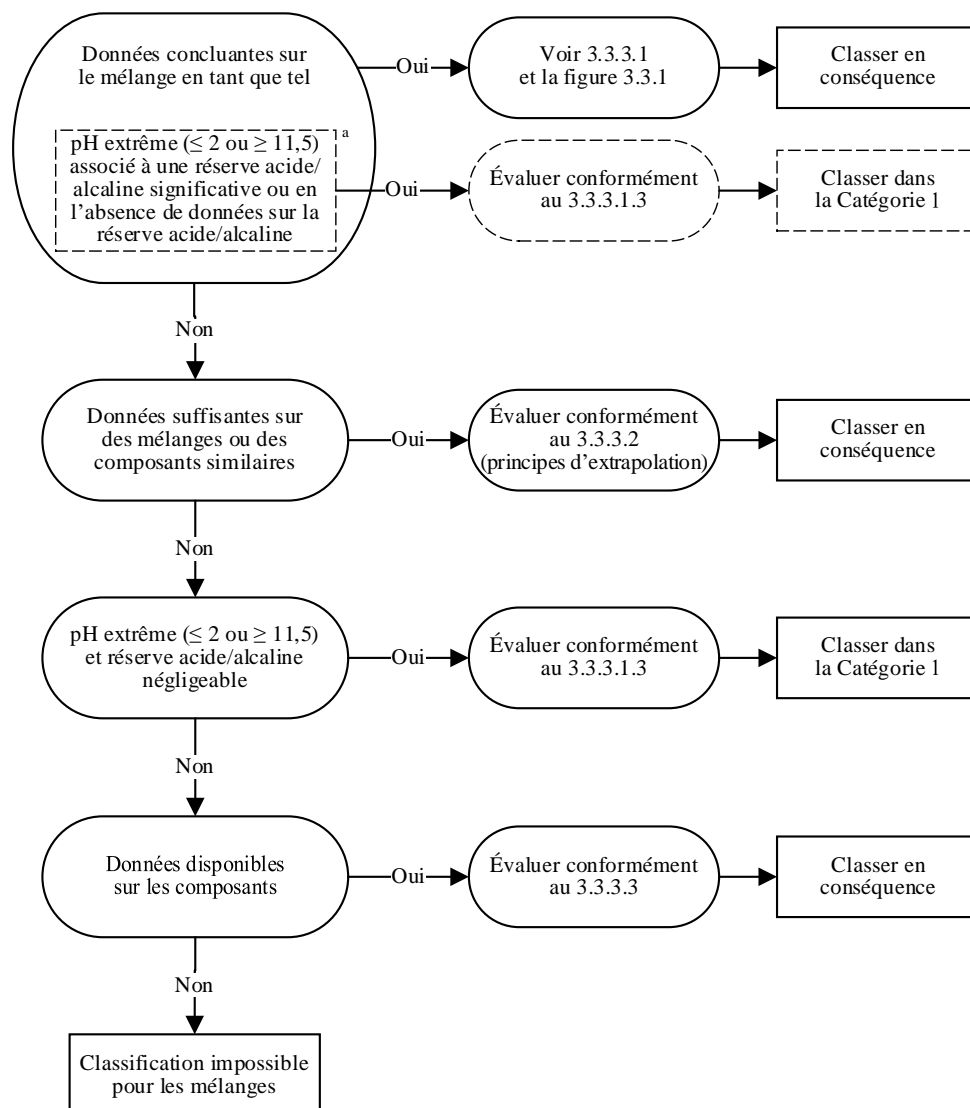
Supprimer les notes « e » et « f » de la figure 3.3.1.

3.3.3 Modifier pour lire comme suit :

« 3.3.3 Critères de classification des mélanges

Dans la classification concernant les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire, on procède par étapes en fonction des informations disponibles pour le mélange proprement dit et pour ses composants. Les étapes de classification qu'il convient de suivre sont représentées dans le diagramme de décision de la figure 3.3.2.

Figure 3.3.2 : Étapes de la classification des mélanges pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire



^a Les cases entourées d'une ligne tiretée représentent une sous-étape individuelle à l'étape des données concluantes sur le mélange en tant que tel. Toutefois, contrairement aux prescriptions concernant les substances, dans le cas des mélanges présentant "un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline non significative", mais pour lesquels il n'existe pas d'autres données concluantes sur le mélange en tant que tel, ou pour lesquels l'évaluation globale de la force probante des données à partir de l'ensemble des données disponibles sur le mélange en tant que tel n'est pas concluante, les données sont considérées comme non concluantes à chaque sous-étape de l'étape des données concluantes sur le mélange en tant que tel. Ces mélanges devraient être évalués conformément aux principes d'extrapolation avant que le pH extrême puisse être considéré comme concluant aux fins de la classification. ».

3.3.3.1.1 et 3.3.3.1.2 Modifier pour lire comme suit :

« 3.3.3.1.1 Le mélange doit généralement être classé à l'aide des critères applicables aux substances, en tenant compte de la méthode par étapes aux fins de l'évaluation des données pour la classe de danger visée (comme le montre la figure 3.3.1), ainsi que des paragraphes 3.3.3.1.2 et 3.3.3.1.3 ci-après. S'il est impossible d'établir une classification selon la méthode par étapes, on appliquera la méthode décrite au 3.3.3.2 (principes d'extrapolation) ou, si celle-ci n'est pas applicable, la méthode décrite au 3.3.3.3 (classification fondée sur les composants).

3.3.3.1.2 Les méthodes définies ou les méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées selon des procédures internationales peuvent ne pas avoir été validées avec des mélanges ; bien que ces méthodes soient jugées largement applicables à ceux-ci, elles ne peuvent être appliquées pour la classification des mélanges que si tous les composants du mélange relèvent du domaine d'application de la méthode définie ou de la (des) méthode(s) d'essai utilisée(s). Des limitations propres aux domaines d'application sont décrites dans les méthodes définies et méthodes d'essai respectives ; elles devraient être prises en compte, de même que toute information complémentaire publiée à ce sujet. Lorsqu'il existe des raisons de penser que le domaine d'application d'une méthode définie ou d'une méthode d'essai donnée est limité, ou des éléments qui l'attestent, il convient de faire preuve de circonspection dans l'interprétation des données, ou de considérer que les résultats ne sont pas applicables. ».

3.3.3.1.3 Ajouter un nouveau paragraphe, comme suit :

« 3.3.3.1.3 Un mélange dont le pH est extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) est considéré comme mélange provoquant des lésions oculaires graves (catégorie 1) à l'étape 5 s'il présente une réserve acide/alcaline significative ou si l'on ne dispose pas de données relatives à ladite réserve. Toutefois, si l'examen de la réserve acide/alcaline laisse penser que le mélange pourrait ne pas provoquer de graves lésions oculaires malgré la valeur extrême du pH, le résultat est jugé non concluant à cette même étape (voir figure 3.3.1). Si l'évaluation globale de la force probante des données demeure non concluante ou si l'on ne dispose pas de données autres que le pH et la réserve acide/alcaline, il convient d'évaluer les mélanges présentant un pH extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline non significative en appliquant les principes d'extrapolation décrits au 3.3.3.2. Si les principes d'extrapolation ne sont pas applicables, il convient de classer les mélanges présentant un pH extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline non significative dans la Catégorie 1 oculaire (voir figure 3.3.2). Un pH supérieur à 2 et inférieur à 11,5 est considéré comme non concluant et ne peut être utilisé à des fins de classification. La réserve acide/alcaline et le pH peuvent être déterminés au moyen de différentes méthodes, notamment celles décrites dans la ligne directrice 122 de l'OCDE et dans la publication de Young *et al.* (1988), sachant qu'il existe des différences entre ces méthodes (voir 3.3.5.3.7). Une autorité compétente peut décider des critères à appliquer pour considérer qu'une réserve acide/alcaline est significative. ».

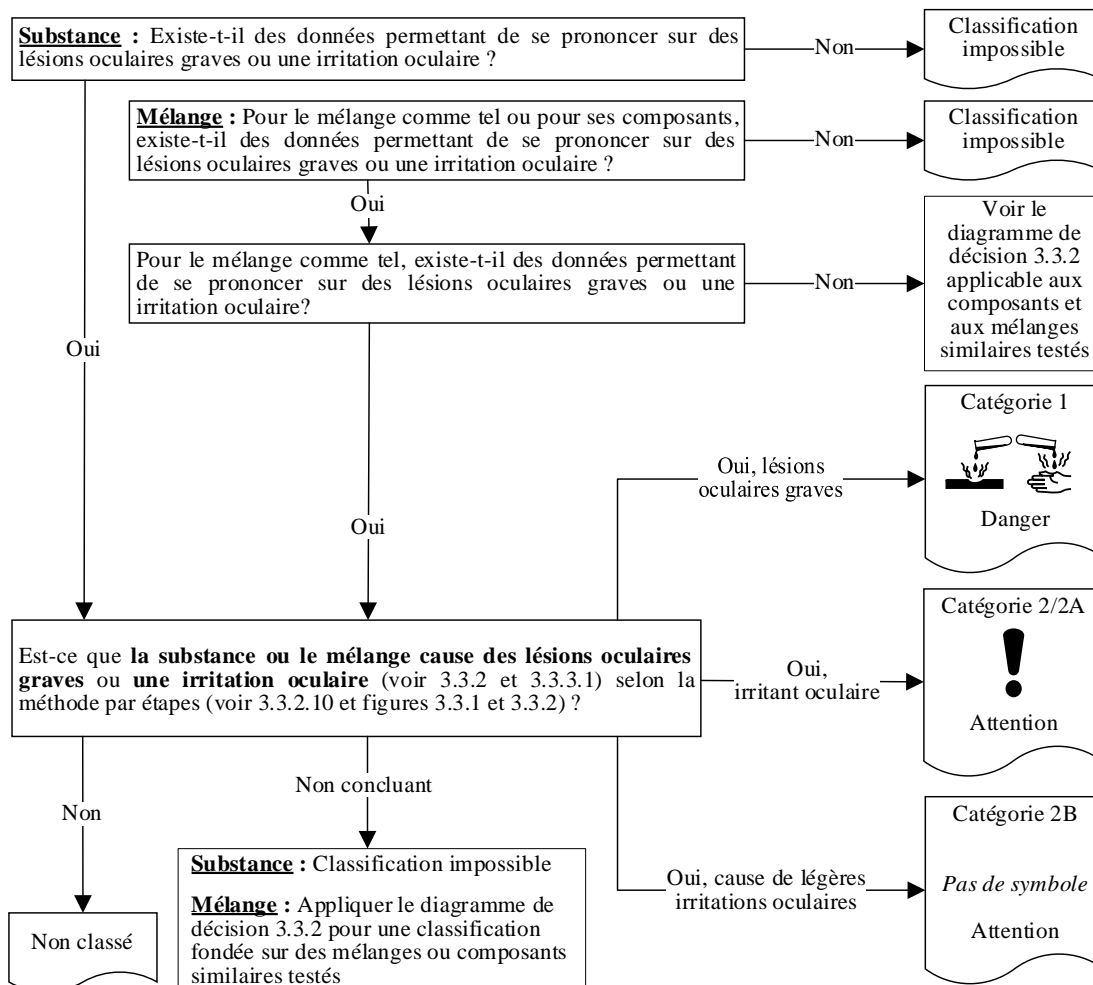
3.3.3.2.7 Modification sans objet en français. Renommer la note de bas de page 3, qui devient la note de bas de page 4.

3.3.3.3.4 Dans la troisième phrase, remplacer « le pH est le critère de classification (voir 3.3.3.1.2) car il » par « le pH est le critère de classification (voir 3.3.3.1.3) car un pH extrême » et supprimer « (sous réserve de l'examen de la réserve acide/alcaline) ».

Tableau 3.3.5, troisième colonne Remplacer « Catégorie 2A » par « Catégorie 2/2A ».

3.3.5.1 Remplacer le diagramme de décision 3.3.1 par le diagramme suivant :

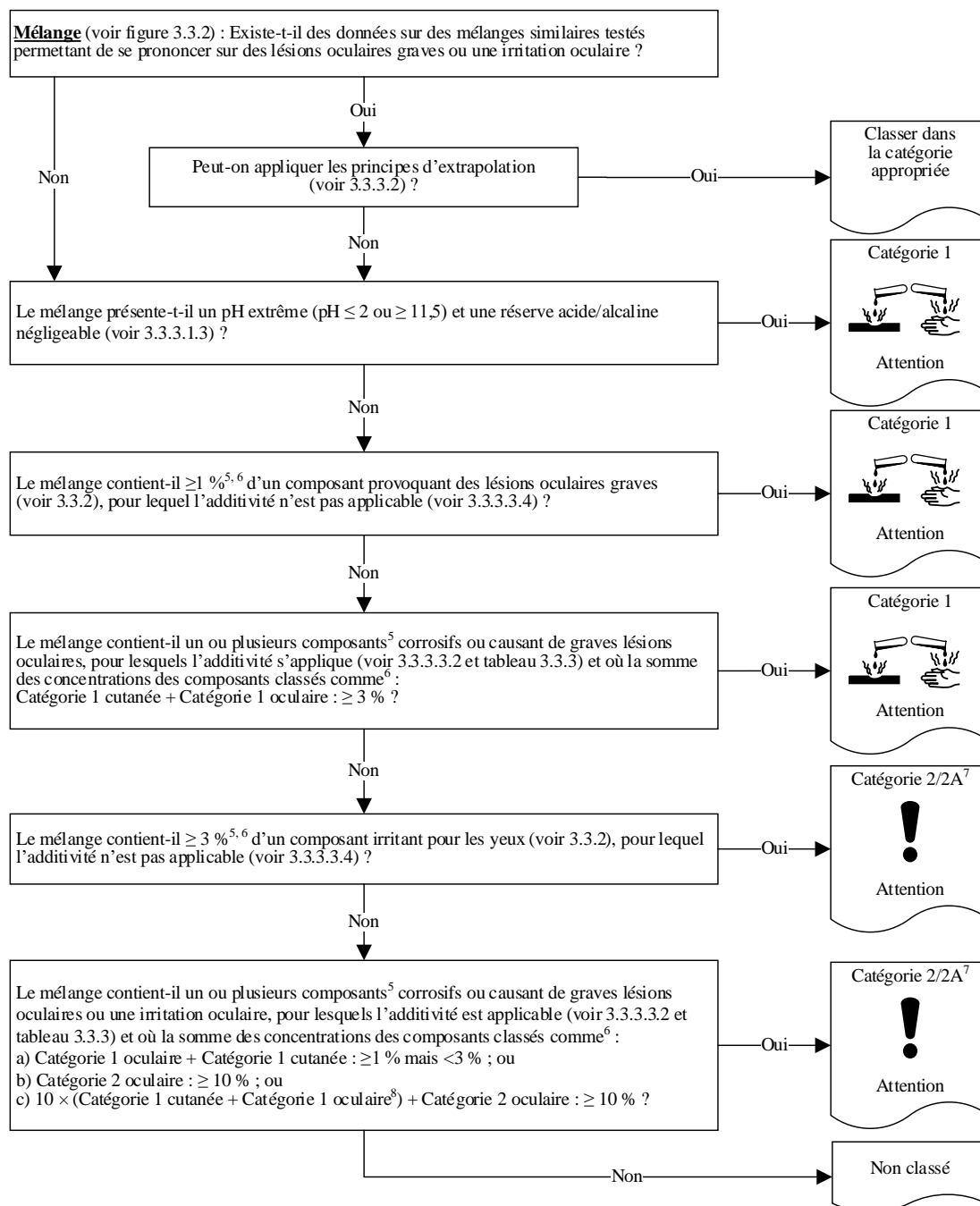
«



».

3.3.5.2 Remplacer le diagramme de décision 3.3.2 par le diagramme suivant :

«



».

Les notes de bas de page 4, 5, 6 et 7 actuelles deviennent les notes de bas de page 5, 6, 7 et 8.

3.3.5.3.1 à 3.3.5.3.5 Les paragraphes 3.3.5.3.1 à 3.3.5.3.5 deviennent les paragraphes 3.3.5.3.3.1 à 3.3.5.3.3.5.

3.3.5.3.1 et 3.3.5.3.2 (nouveaux) Ajouter les deux nouveaux paragraphes suivants :

« 3.3.5.3.1 *Documents de référence pertinents*

On trouvera dans le document d'orientation 263 de l'OCDE – Guidance Document on Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Serious Eye Damage and Eye Irritation – des informations sur les avantages et les inconvénients des différentes méthodes avec ou sans essais,

ainsi que des indications sur la façon d'appliquer une méthode fondée sur la force probante des données.

3.3.5.3.2 *Directives sur l'utilisation des données obtenues sur l'homme pour la classification au titre des lésions oculaires graves ou de l'irritation oculaire*

La disponibilité de données sur l'homme pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire est limitée et les données disponibles peuvent comporter des incertitudes. Toutefois, lorsque ces données existent, il convient de les prendre en compte en fonction de leur qualité. Les données sur l'homme peuvent provenir d'études épidémiologiques, de l'expérience humaine (expérience de consommateurs, par exemple), des centres antipoison, des programmes nationaux et internationaux de surveillance des accidents de la vie courante, d'études de cas, ou encore d'expériences et d'accidents dans le monde du travail. Les études de cas sur l'homme peuvent avoir une valeur prédictive limitée, car dans bien des cas la présence d'une substance ou d'un mélange dans l'œil entraîne une douleur et un rapide rinçage des yeux. Les effets observés peuvent ainsi conduire à sous-estimer la propriété intrinsèque de la substance ou du mélange à affecter l'œil lorsqu'il n'est pas rincé. On trouvera dans le document d'orientation 263 de l'OCDE (sect. 4.1, module 1 : Existing human data on serious eye damage and eye irritation), de plus amples informations sur les avantages et les inconvénients des données sur l'homme pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire). ».

3.3.5.3.3 Ajouter le nouveau titre suivant :

« 3.3.5.3.3 *Classification fondée sur les résultats d'essais normalisés sur des animaux, portant sur plus de trois animaux* ».

3.3.5.3.3.2 (nouveau, ancien 3.3.5.3.2) Remplacer « 3.3.2.1 » par « 3.3.2.2 ».

3.3.5.3.4 à 3.3.5.3.7.2 Ajouter les nouvelles sections suivantes :

« 3.3.5.3.4 *Directive sur l'utilisation de méthodes définies et/ou de données in vitro/ex vivo pour la classification à l'étape 2 de la figure 3.3.1*

3.3.5.3.4.1 Les méthodes définies désignent un ensemble prédéfini de sources d'information différentes (méthodes *in vitro*, méthodes *ex vivo*, propriétés physico-chimiques ou méthodes sans essais, par exemple) qui, lorsqu'on les combine entre elles au moyen d'une procédure d'interprétation des données établie, en vue d'obtenir une prédiction (ou un résultat) à partir des données en entrée, peuvent produire une conclusion sur la classification d'une substance ou d'un mélange. Une procédure d'interprétation des données établie est un algorithme établi qui permet d'interpréter des données provenant d'une ou généralement de plusieurs sources d'information et qui s'appuie sur des règles dans le sens où il est fondé, par exemple, sur une formule ou un algorithme (des critères de décision, une règle ou un ensemble de règles, par exemple) qui ne dépendent pas du jugement d'un expert. Le résultat d'une procédure d'interprétation des données est généralement une prédiction d'un effet biologique présentant un intérêt ou un critère terminal d'évaluation. Dans le cas d'une méthode définie, sachant que les sources d'information sont prescrites et que l'ensemble des règles sur la manière de les intégrer et de les interpréter est prédéterminé, on parvient toujours à la même conclusion sur le même ensemble de données, car il n'y a aucune place pour une interprétation subjective. Dans le cas d'une évaluation de la force probante des données, en revanche, un expert porte un jugement au cas par cas sur la base des informations disponibles, ce qui peut conduire à des conclusions différentes car il n'y a pas de règles établies pour l'interprétation des données.

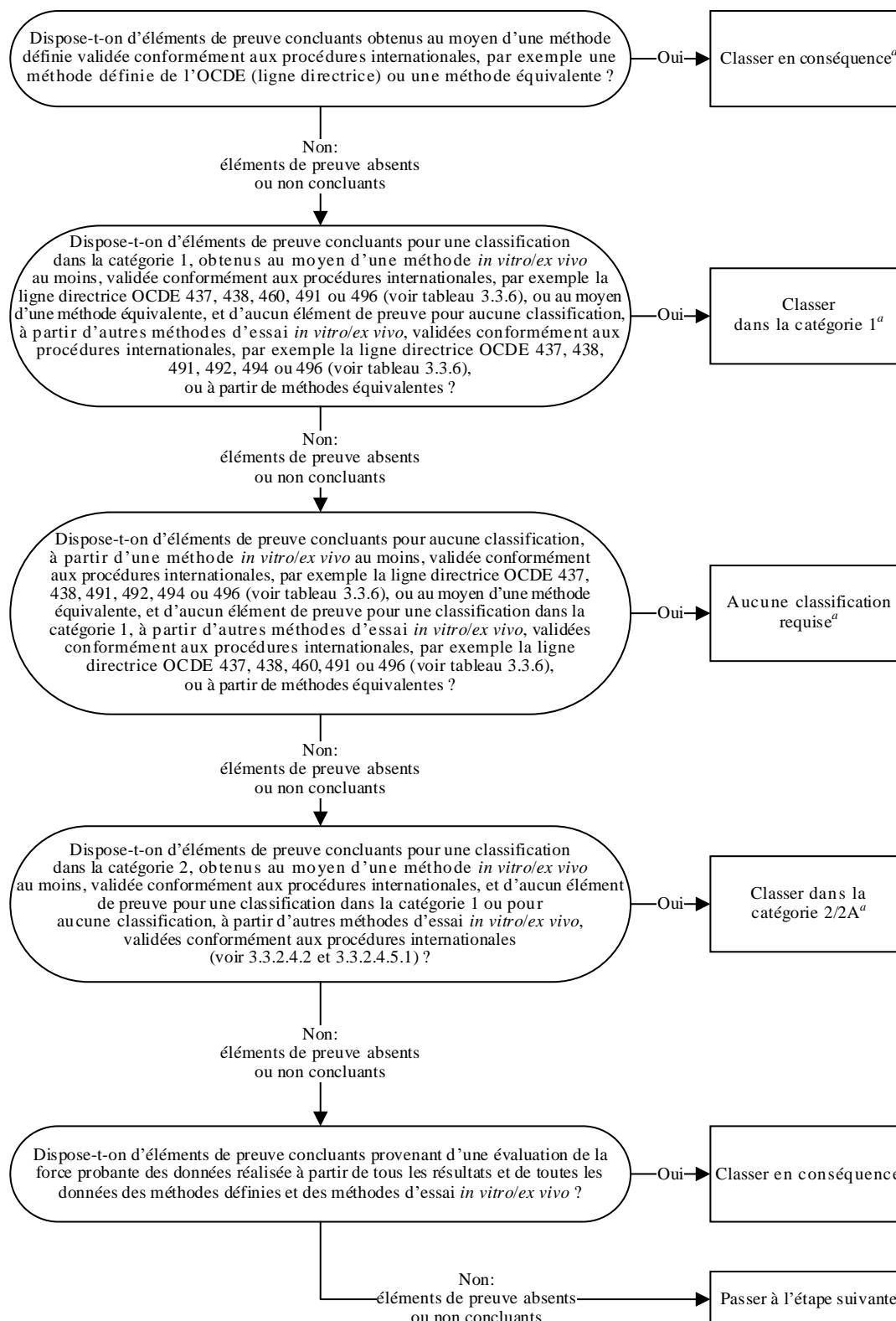
3.3.5.3.4.2 Une démarche par étapes pour l'évaluation des informations issues de l'étape 2 de la figure 3.3.1, à savoir les données des méthodes définies et/ou des méthodes d'essai *in vitro/ex vivo*, doit être envisagée s'il y a lieu (figure 3.3.3), sachant que certains éléments peuvent ne pas être pertinents.

Cependant, il convient d'examiner toutes les informations disponibles, pertinentes et de qualité suffisante pour s'assurer de leur cohérence avec la classification résultante. Un résultat d'application d'une méthode définie comportant des données concluantes sur l'animal et/ou l'homme peut aussi être pris en compte ultérieurement, au moment de l'évaluation globale de la force probante des données, à l'étape 7 (voir figure 3.3.1). Lorsque les informations provenant de plusieurs étapes sont incohérentes ou contradictoires au regard de la classification établie, les informations de qualité suffisante d'une étape supérieure ont généralement un poids supérieur par rapport aux informations provenant d'une étape inférieure. Néanmoins, lorsque les informations d'une étape inférieure aboutiraient à une classification plus stricte que les informations d'une étape supérieure, et qu'il existe un risque de classification incorrecte, on classe sur la base d'une évaluation de la force probante des données au niveau d'une étape. Par exemple, si l'on est préoccupé par un résultat négatif pour des lésions oculaires graves selon une méthode définie, alors qu'il existe un résultat positif pour lesdites lésions selon une méthode *in vitro/ex vivo*, il convient de procéder à une évaluation de la force probante des données au niveau d'une étape.

3.3.5.3.4.3 Les méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* actuelles ne permettent pas de distinguer certains effets *in vivo* tels que l'opacité de la cornée, l'iritis, la rougeur conjonctivale ou l'œdème conjonctival, mais elles ont montré leur capacité à mettre en évidence correctement les substances induisant des lésions oculaires graves ou une irritation oculaire, indépendamment des types d'effets oculaires observés *in vivo*. Un grand nombre de ces méthodes permettent ainsi de mettre en évidence des substances ou des mélanges ne nécessitant pas de classification avec une grande sensibilité, mais présentent une spécificité limitée lorsqu'on les utilise pour distinguer les substances ou les mélanges non classés des substances ou des mélanges classés. Cela signifie qu'il est raisonnablement certain qu'une substance ou un mélange reconnu comme substance ou mélange ne nécessitant pas de classification selon les lignes directrices 437, 438, 491, 492, 494 ou 496 de l'OCDE (voir tableau 3.3.6) n'induit effectivement pas d'effets oculaires justifiant une classification, mais que certaines substances ou certains mélanges ne nécessitant pas de classification sont surestimés par lesdites méthodes lorsqu'elles sont utilisées isolément. En outre, il convient de noter que les substances induisant des lésions oculaires graves sont mises en évidence par nombre de ces méthodes avec une spécificité élevée mais une sensibilité limitée lorsque ces dernières sont utilisées pour distinguer la catégorie 1 de la catégorie 2 et les substances non classées. Par conséquent, il est raisonnablement certain qu'une substance ou un mélange reconnu comme substance ou mélange de la catégorie 1 selon les lignes directrices 437, 438, 460, 491 ou 496 de l'OCDE (voir tableau 3.3.6) induit effectivement des effets oculaires irréversibles, tandis que certaines substances ou certains mélanges induisant des lésions oculaires graves sont sous-estimés par lesdites méthodes lorsqu'elles sont utilisées isolément. Il en découle qu'une seule méthode d'essai *in vitro/ex vivo* de l'OCDE suffit actuellement pour conclure à une classification dans la catégorie 1 ou à l'absence de classification selon les critères définis du tableau 3.3.6, mais pas pour conclure à une classification dans la catégorie 2. Lorsque l'application d'une méthode *in vitro/ex vivo* débouche sur l'impossibilité de faire une prédiction indépendante (voir par exemple le tableau 3.3.6), on ne peut pas tirer de conclusion sur la base de ce seul résultat et des données complémentaires sont nécessaires aux fins de la classification. Certaines méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* qui ont été validées conformément à des procédures internationales, mais qui n'ont pas été adoptées par l'OCDE, peuvent être acceptées par certaines autorités compétentes pour une classification dans la catégorie 2 (voir 3.3.5.3.5.2). De plus, la combinaison de méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* dans des méthodes par étapes ou leur intégration dans celles-ci (voir 3.3.2.3) peuvent réduire le nombre de prédictions erronées et offrir des résultats appropriés aux fins de la classification.

3.3.5.3.4.4 En l'absence d'une méthode définie adéquate (voir 3.3.2.3) ou de données *in vitro/ex vivo* concluantes (voir 3.3.2.4.1 et 3.3.2.4.2), il n'est pas possible de faire une prédiction indépendante. Dans ce cas, une évaluation de la force probante des données en appliquant plus d'une méthode au niveau d'une étape s'impose pour une classification à l'étape 2. Si cette évaluation n'est toujours pas concluante, des données provenant d'étapes inférieures peuvent être nécessaires pour parvenir à une conclusion (voir figure 3.3.1).

Figure 3.3.3 : Classification fondée sur l'utilisation de méthodes définies et/ou de données *in vitro/ex vivo* dans le cadre de l'étape 2 de la figure 3.3.1



^a Les éléments de preuve sont jugés concluants si les données répondent aux critères de la méthode définie, ou d'une autre méthode, et si aucune donnée *in vitro/ex vivo* ne vient les contredire. Cependant, lorsque les informations d'une étape inférieure aboutiraient à une classification plus stricte que les informations d'une étape supérieure, et qu'il existe un risque de classification incorrecte, la classification s'effectue sur la base d'une évaluation fondée sur la force probante des données au niveau d'une étape.

3.3.5.3.5 *Critères de classification fondés sur des données in vitro/ex vivo*

3.3.5.3.5.1 Le tableau 3.3.6 indique les critères de classification dans la catégorie 1 pour les lésions oculaires graves ou les effets irréversibles sur l'œil, ainsi que les critères donnant lieu à l'absence de classification, lorsque des essais *in vitro/ex vivo* sont menés conformément aux lignes directrices 437, 438, 460, 491, 492, 494 ou 496 de l'OCDE.

**Tableau 3.3.6 : Critères indiquant des lésions oculaires graves ou des effets irréversibles sur l'œil et critères donnant lieu à l'absence de classification^a
pour les méthodes *in vitro/ex vivo***

Catégorie	Ligne directrice 437 de l'OCDE – Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine	Ligne directrice 438 de l'OCDE – Méthode d'essai sur oeil de poulet isolé	Ligne directrice 460 de l'OCDE – Méthode d'essai de diffusion de fluorescéine	Ligne directrice 491 de l'OCDE – Méthode d'essai d'exposition de courte durée	Ligne directrice 492 de l'OCDE – Méthodes d'essai sur modèle d'épithélium cornéen reconstitué (echr) : méthodes 1, 2, 3 et 4 visées à l'annexe II de la ligne directrice de l'OCDE pour l'essai 492	Ligne directrice 494 de l'OCDE – Méthode d'essai Vitrigel	Ligne directrice 496 de l'OCDE – Méthode d'essai macromoléculaire <i>in vitro</i> (méthode d'essai 1)
	<p>Essai organotypique <i>ex vivo</i> portant sur des cornées isolées provenant d'yeux de bovins récemment abattus. Les produits chimiques testés sont appliqués sur la surface épithéliale de la cornée. Les dommages causés par le produit chimique testé sont évalués par des mesures quantitatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des modifications de l'opacité de la cornée, à l'aide d'un opacimètre classique (opacimètre 1) ou à laser (opacimètre 2) ; - Des modifications de la perméabilité de la cornée (au moyen de fluorescéine sodique). <p>Les deux mesures servent à déterminer le score d'irritation <i>in vitro</i> (IVIS) lorsqu'on utilise l'opacimètre 1, ou le score d'irritation LLBO (LIS) lorsqu'on utilise l'opacimètre 2.</p> <p>Critères fondés sur le score IVIS ou LIS.</p>	<p>Essai organotypique <i>ex vivo</i> consistant à conserver des yeux de poulet <i>in vitro</i> durant une brève période. Les produits chimiques testés sont appliqués sur la surface épithéliale de la cornée. Les dommages causés par le produit chimique testé sont évalués par :</p> <ul style="list-style-type: none"> i) une mesure quantitative de l'augmentation de l'épaisseur de la cornée (gonflement) ; ii) une mesure qualitative de l'opacité de la cornée ; iii) une mesure qualitative des dommages causés à l'épithélium, par application de fluorescéine sur l'œil ; et iv) une évaluation qualitative des dommages morphologiques macroscopiques causés à la surface. Un examen histopathologique peut être utilisé pour accroître la sensibilité de la méthode en vue d'identifier les détergents et surfactants de la Catégorie 1 à pH non extrême (2 < pH < 11,5)^b. <p>Critères fondés sur les scores obtenus pour le gonflement de la cornée, l'opacité et la rétention de fluorescéine, lesquels</p>	<p>Essai <i>in vitro</i> fondé sur des paramètres de cytotoxicité et de fonctionnement cellulaire, réalisé sur une monocouche confluyente de cellules épithéliales tubulaires MDCK CB997 cultivées sur des inserts perméables. Les effets toxiques du produit chimique testé induits après un court temps d'exposition (1 minute) à la substance d'essai sont mesurés en déterminant l'augmentation de la perméabilité à la fluorescéine-sodium d'une monocouche épithéliale de cellules MDCK. La quantité de fluorescéine qui se diffuse est proportionnelle aux lésions provoquées par le produit chimique testé sur les jonctions serrées, les desmosomes et les cellules membranaires, et permet ainsi d'estimer sa toxicité potentielle pour l'œil.</p> <p>Critères fondés sur la diffusion de fluorescéine moyenne en pourcentage à l'issue d'une période d'exposition donnée.</p>	<p>Essai <i>in vitro</i> de cytotoxicité, réalisé sur une monocouche confluyente de fibroblastes de cornée de lapin du Statens Seruminstitut (SIRC). Chaque produit chimique soumis à l'essai est testé aux concentrations de 5 % et de 0,05 %. Après 5 minutes d'exposition, on évalue la viabilité cellulaire par un dosage quantitatif des cristaux de formazan bleu extraits des cellules et produits par les cellules vivantes lors de la conversion enzymatique du colorant vital MTT.</p> <p>Critères fondés sur la viabilité cellulaire moyenne en pourcentage à l'issue d'une période d'exposition donnée.</p>	<p>Des modèles tridimensionnels d'echr sont reconstitués à partir de cellules humaines primaires ou de cellules épithéliales cornéennes humaines immortalisées, cultivées pendant plusieurs jours jusqu'à la formation d'un épithélium stratifié, hautement différencié, constitué d'au moins trois couches cellulaires viables et d'une surface non kératinisée présentant une structure morphologiquement similaire à celle de la cornée humaine. Après l'exposition et une période d'incubation post-traitement (s'il y a lieu), on évalue la viabilité tissulaire par un dosage quantitatif des cristaux de formazan bleu extraits des tissus et produits par les tissus vivants lors de la conversion enzymatique du colorant vital MTT.</p> <p>Critères fondés sur la viabilité tissulaire moyenne en pourcentage à l'issue d'une période d'exposition et d'une période de post-traitement (s'il y a lieu) données.</p>	<p>Essai <i>in vitro</i> qui exploite des modèles d'épithélium cornéen humain reconstitués dans une chambre contenant une matrice en vitrigel de collagène. Le potentiel d'irritation oculaire du produit chimique testé est prédit par l'analyse des changements dans le temps de la valeur de la résistance électrique</p> <p>transépithéliale, sur la base des scores de trois indices. La valeur de résistance est mesurée toutes les 10 secondes pendant les 3 minutes qui suivent l'exposition au produit chimique testé.</p> <p>Critères fondés sur les trois indices obtenus, à savoir le délai, l'intensité et le niveau plateau de la résistance électrique.</p>	<p>Essai <i>in vitro</i> réalisé à partir d'une matrice macromoléculaire du pois sabre blanc (<i>Canavalis ensiformis</i>). La matrice macromoléculaire est la cible du produit chimique testé ; elle est composée d'un mélange de protéines, de glycoprotéines, de glucides, de lipides et d'éléments à faible masse moléculaire qui forment une structure gélifiée hautement organisée et transparente après réhydratation. Les produits chimiques testés, causant des lésions oculaires, induisent une désorganisation et une désagrégation de la structure hautement organisée de la matrice macromoléculaire, ce qui génère une turbidité du réactif macromoléculaire. Ce phénomène est quantifié en mesurant les changements dans la diffusion de la lumière.</p> <p>Critères fondés sur un score maximal</p>

Catégorie	Ligne directrice 437 de l'OCDE – Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine		Ligne directrice 438 de l'OCDE – Méthode d'essai sur oeil de poulet isolé	Ligne directrice 460 de l'OCDE – Méthode d'essai de diffusion de fluorescéine	Ligne directrice 491 de l'OCDE – Méthode d'essai d'exposition de courte durée	Ligne directrice 492 de l'OCDE – Méthodes d'essai sur modèle d'épithélium cornéen humain reconstitué (echr) : méthodes 1, 2, 3 et 4 visées à l'annexe II de la ligne directrice de l'OCDE pour l'essai 492				Ligne directrice 494 de l'OCDE – Méthode d'essai Vitrigel	Ligne directrice 496 de l'OCDE – Méthode d'essai macromoléculaire <i>in vitro</i> (méthode d'essai 1)
			servent à attribuer une classe OPI (I, II, III ou IV) à chaque critère terminal, et sur une évaluation macroscopique et histopathologique ^b .								qualifié (SMQ) obtenu à la lecture de la densité optique à différentes concentrations, au moyen d'un logiciel.
1	Opacimètre 1 IVIS > 55	Opacimètre 2 LIS > 30 et lux/7 ≤ 145 et OD490 > 2,5, OU LIS > 30 et lux/7 > 145	Au moins 2 OPI de classe IV, OU opacité de la cornée = 3 à 30 min (dans au moins 2 yeux), OU opacité de la cornée = 4 à tout moment (dans au moins 2 yeux), OU décollement prononcé de l'épithélium (dans au moins 1 oeil), OU certains effets histopathologiques ^b	Concentration chimique entraînant une diffusion de fluorescéine de 20 % (FL ₂₀) ≤ 100 mg/mL	Viabilité ≤ 70 % à 5 % et à 0,05 %	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite				Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	SMQ > 30,0
2/2A/2B	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite				Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite
Non classé	Opacimètre 1 IVIS ≤ 3	Opacimètre 2 LIS ≤ 30	OPI de classe I pour les 3 critères terminaux, OU OPI de classe I pour 2 critères terminaux et OPI de classe II pour l'autre critère terminal, OU OPI de classe II pour 2 critères terminaux et OPI de classe I pour l'autre critère terminal	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Viabilité > 70 % à 5 % et à 0,05 %	Méthode d'essai 1 Liquides et solides : viabilité > 60 %	Méthode d'essai 2 Liquides : viabilité > 60 % ; solides : viabilité > 50 %	Méthode d'essai 3 Liquides et solides : viabilité > 40 %	Méthode d'essai 4 Liquides : viabilité > 35 % ; solides : viabilité > 60 %	Délai > 180 secondes et intensité < 0,05 %/seconde et niveau plateau ≤ 5,0 %	SMQ ≤ 12,5

^a Les critères de classification doivent être interprétés dans le contexte des lignes directrices 437, 438, 460, 491, 492, 494 et 496 de l'OCDE.

^b En ce qui concerne les critères, on se reportera à la ligne directrice 438 de l'OCDE.

3.3.5.3.5.2 On trouvera ci-dessous une liste non exhaustive d'autres méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées, qui ont été acceptées par certaines autorités compétentes, mais qui n'ont pas été adoptées par l'OCDE au titre de ses lignes directrices pour les essais. Une autorité compétente peut décider des éventuels critères de classification à appliquer à ces méthodes d'essai :

- Essais d'exposition TE₅₀ sur des épithéliums cornéens humains reconstitués (echr), décrits dans la ligne directrice 492 de l'OCDE (Kandarova *et al.*, 2018 ; Alépée *et al.*, 2020) ;
- Essai d'irritation oculaire *ex vivo* EVEIT : essai *ex vivo* réalisé à partir de tissus cornéens de lapin excisés, maintenus en culture pendant plusieurs jours, qui consiste à observer la reconstitution des tissus en vue de modéliser les effets réversibles et les effets non réversibles sur les yeux. La reconstitution des tissus à leur pleine épaisseur est observée de manière non invasive, par tomographie par cohérence optique (Frentz *et al.*, 2008 ; Spöler *et al.*, 2007 ; Spöler *et al.*, 2015) ;
- Essai d'opacité et de réversibilité PorCORA : essai *ex vivo* réalisé à partir de tissus cornéens de porc excisés, maintenus en culture jusqu'à 21 jours, qui consiste à observer la reconstitution des tissus en vue de modéliser les effets réversibles et les effets non réversibles sur les yeux. Un colorant fluorescent est appliqué sur les tissus, ce qui permet d'observer les effets sur les épithéliums cornéens (Piehl *et al.*, 2010 ; Piehl *et al.*, 2011) ;
- Essai EyeIRR-IS : méthode génomique appliquée à un modèle echr (Cottrez *et al.*, 2021) ;
- Méthode d'essai macromoléculaire *in vitro* (méthode d'essai 2), comparable à la méthode d'essai 1 décrite dans la ligne directrice 496 de l'OCDE (Choksi *et al.*, 2020) ;
- Essai d'activité métabolique : essai *in vitro* consistant à mesurer les changements du taux métabolique dans une monocouche cellulaire L929 à laquelle on a appliqué le matériau d'essai (Harbell *et al.*, 1999 ; EURL ECVAM, 2004a ; Hartog *et al.*, 2010 ; Nash *et al.*, 2014) ;
- Essai sur la membrane chorio-allantoïque de l'œuf de poule (HET-CAM) : essai organotypique réalisé sur la membrane vascularisée d'œufs de poule fertiles pour évaluer la capacité d'un matériau d'essai à provoquer des changements vasculaires (Spielmann *et al.*, 1993 ; Balls *et al.*, 1995 ; Spielmann *et al.*, 1996 ; Brantom *et al.*, 1997 ; ICCVAM, 2007 ; ICCVAM, 2010) ;
- Essai vasculaire sur la membrane chorio-allantoïque (CAMVA) : essai organotypique réalisé sur la membrane vascularisée d'œufs de poule fertiles pour évaluer la capacité d'un matériau d'essai à provoquer des changements vasculaires (Bagley *et al.*, 1994 ; Brantom *et al.*, 1997 ; Bagley *et al.*, 1999 ; Donahue *et al.*, 2011) ;
- Essai au rouge neutre (NRR) : essai *in vitro* consistant à mesurer quantitativement la capacité d'une substance à causer des dommages aux membranes cellulaires dans une monocouche de kératinocytes épidermiques humains normaux (NHEK) (Reader *et al.*, 1989 ; Reader *et al.*, 1990 ; Zuang, 2001 ; EURL ECVAM, 2004b ; Settivari *et al.*, 2016) ;
- Essai sur œil de lapin isolé (IRE), comparable à l'essai 438 de l'OCDE, mais avec des yeux de lapin isolés, et non des yeux de poulet isolés (Burton *et al.*, 1981 ; Whittle *et al.*, 1992 ; Balls *et al.*, 1995 ; Brantom *et al.*, 1997 ; ICCVAM, 2007 ; ICCVAM, 2010).

3.3.5.3.6 *Instructions d'utilisation d'autres données existantes sur des effets cutanés ou oculaires sur animaux aux fins de classification au titre des lésions oculaires graves ou de l'irritation oculaire*

3.3.5.3.6.1 La disponibilité d'autres données animales sur des lésions oculaires graves ou une irritation oculaire peut être limitée, sachant qu'on n'effectue généralement pas d'essais sur l'œil comme voie d'exposition. On dispose toutefois des données rétrospectives de l'essai Low Volume Eye Test (LVET), lesquelles peuvent être utilisées dans une évaluation de la force probante des données. L'essai LVET est une variante de l'essai 405 de l'OCDE.

3.3.5.3.6.2 Les données disponibles sur l'essai LVET peuvent être prises en compte aux fins d'une classification et d'un étiquetage à condition d'être soigneusement analysées. Les différences entre l'essai LVET et l'essai 405 de l'OCDE peuvent aboutir à une classification dans une catégorie inférieure (ou à aucune classification) sur la base des données LVET, par rapport à ce qui aurait été obtenu à partir des données de l'essai *in vivo* standard (essai 405 de l'OCDE). Ainsi, des données positives obtenues au moyen de l'essai LVET peuvent inciter à envisager une classification dans la catégorie 1, mais elles ne sont pas concluantes pour une classification dans la catégorie 2 ou pour l'absence de classification (ECHA, 2017). Ces données sont néanmoins utilisables dans une évaluation globale de la force probante des données. On notera que le domaine d'application de l'essai LVET se limite aux détergents et autres nettoyants ménagers et à leurs principaux composants (agents tensioactifs) (ESAC, 2009).

3.3.5.3.6.3 Des effets sur les yeux sont observables dans des études d'inhalation de doses fortes ou répétées, le corps entier étant exposé. Cependant, on ne fait généralement pas d'évaluation selon les critères de Draize et la période d'observation peut être inférieure à 21 jours. En outre, les effets sur les yeux dépendent souvent de la concentration de la substance ou du mélange et de la durée d'exposition. Sachant qu'il n'existe pas de critères pour la concentration et la durée minimales, l'absence d'effets sur les yeux ou d'irritation oculaire peut ne pas être concluante s'agissant de l'absence de lésions oculaires graves. La présence d'effets irréversibles sur l'œil doit être prise en compte dans le cadre d'une évaluation de la force probante des données.

3.3.5.3.7 *Instructions d'utilisation du pH et de la réserve acide/alcaline pour la classification au titre des lésions oculaires graves*

3.3.5.3.7.1 Les méthodes permettant de déterminer le pH, telles que la ligne directrice 122 de l'OCDE et la méthode décrite par Young *et al.* (1988), divergent en ce qui concerne la concentration de la substance ou du mélange dont le pH est déterminé, avec des valeurs de 1 %, 10 % et 100 %. La réserve acide/alcaline est aussi déterminée différemment entre ces méthodes, à savoir jusqu'à un pH de 7 pour les acides et les bases (ligne directrice 122 de l'OCDE) ou jusqu'à un pH de 4 pour les acides et de 10 pour les bases (Young *et al.*, 1988). En outre, les unités utilisées pour exprimer la réserve acide/alcaline sont différentes entre ces deux méthodes.

3.3.5.3.7.2 Des critères permettant de mettre en évidence les substances et les mélanges devant être classés dans la catégorie 1 pour les effets cutanés en fonction du pH et de la réserve acide/alcaline ont été mis au point, à partir d'une combinaison de valeurs de pH et de réserve acide/alcaline qui ont été calculées selon une méthode particulière (Young *et al.*, 1988), et ces mêmes critères sont appliqués pour les effets sur les yeux. Il se peut donc que ces critères ne soient pas directement applicables lorsque d'autres concentrations ou méthodes d'essai sont utilisées pour mesurer le pH et la réserve acide/alcaline. Par ailleurs, l'étalonnage et la validation de ces critères étaient fondés sur un ensemble de données limité concernant les effets cutanés. La

valeur prédictive de la combinaison du pH et de la réserve acide/alcaline pour la classification dans la catégorie 1 au titre des effets cutanés est donc limitée, en particulier pour les substances et les mélanges présentant un pH extrême, mais une réserve acide/alcaline négligeable. Les critères élaborés par Young *et al.* (1988) pour la classification dans la catégorie 1 peuvent servir de point de départ pour déterminer si une substance ou un mélange a une réserve acide/alcaline significative ou non. Une autorité compétente peut décider des critères à appliquer pour déterminer si une réserve acide/alcaline est significative.

* *Références :*

Alépée, N., E. Adriaens, T. Abo, D. Bagley, B. Desprez, J. Hibatallah, K. Mewes, U. Pfannenbecker, A. Sala, A.R. Van Rompay, S. Verstraelen et P. McNamee. 2019a. Development of a defined approach for eye irritation or serious eye damage for liquids, neat and in dilution, based on Cosmetics Europe analysis of in vitro STE and BCOP test methods. *Toxicol. In vitro*, 57: 154-163. doi: 10.1016/j.tiv.2019.02.019.

Alépée, N., E. Adriaens, T. Abo, D. Bagley, B. Desprez, J. Hibatallah, K. Mewes, U. Pfannenbecker, A. Sala, A.R. Van Rompay, S. Verstraelen et P. McNamee. 2019b. Development of a defined approach for eye irritation or serious eye damage for neat liquids based on Cosmetics Europe analysis of in vitro RhCE and BCOP test methods. *Toxicol. In vitro*, 59: 100-114. doi: 10.1016/j.tiv.2019.04.011.

Alépée, N., V. Leblanc, M.H. Grandidier, S. Teluob, V. Tagliati, E. Adriaens et V. Michaut. 2020. Development of the SkinEthic HCE Time-to-Toxicity test method for identifying liquid chemicals not requiring classification and labelling and liquids inducing serious eye damage and eye irritation. *Toxicol. In vitro*, 69: 104960. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104960.

Bagley, D.M., D. Waters et B.M. Kong. 1994. Development of a 10-day chorioallantoic membrane vascular assay as an alternative to the Draize rabbit eye irritation test. *Food Chem. Toxicol.*, 32(12): 1155-1160. doi: 10.1016/0278-6915(94)90131-7.

Bagley, D.M., D. Cerven et J. Harbell. 1999. Assessment of the chorioallantoic membrane vascular assay (CAMVA) in the COLIPA in vitro eye irritation validation study. *Toxicol. In vitro*, 13(2): 285-293. doi: 10.1016/S0887-2333(98)00089-7.

Balls, M., P.A. Botham, L.H. Bruner et H. Spielmann. 1995. The EC/HO international validation study on alternatives to the draize eye irritation test. *Toxicol. In vitro*, 9(6): 871-929. doi: 10.1016/0887-2333(95)00092-5.

Brantom, P.G., L.H. Bruner, M. Chamberlain, O. De Silva, J. Dupuis, L.K. Earl, D.P. Lovell, W.J. Pape, M. Uttley, D.M. Bagley, F.W. Baker, M. Bracher, P. Courtellemont, L. Declercq, S. Freeman, W. Steiling, A.P. Walker, G.J. Carr, N. Dami, G. Thomas, J. Harbell, P.A. Jones, U. Pfannenbecker, J.A. Southee, M. Tcheng, H. Argembeaux, D. Castelli, R. Clothier, D.J. Esdaile, H. Itigaki, K. Jung, Y. Kasai, H. Kojima, U. Kristen, M. Larnicol, R.W. Lewis, K. Marenus, O. Moreno, A. Peterson, E.S. Rasmussen, C. Robles et M. Stern. 1997. A summary report of the COLIPA international validation study on alternatives to the draize rabbit eye irritation test. *Toxicol. In vitro*, 11: 141-179. doi:10.1016/S0887-2333(96)00069-0.

Burton, A.B., M. York et R.S. Lawrence. 1981. *The in vitro assessment of severe eye irritants. Food Cosmet. Toxicol.*, 19(4): 471-480. doi: 10.1016/0015-6264(81)90452-1.

Choksi, N., S. Lebrun, M. Nguyen, A. Daniel, G. DeGeorge, J. Willoughby, A. Layton, D. Lowther, J. Merrill, J. Matheson, J. Barroso, K. Yozzo, W. Casey et D. Allen. 2020. *Validation of the OptiSafe™ eye irritation test. Cutan. Ocul. Toxicol.*, 39(3): 180-192. doi: 10.1080/15569527.2020.1787431.

Cottrez, F., V. Leblanc, E. Boitel, H. Groux et N. Alépée. 2021. *The EyeIRR-IS assay: Development and evaluation of an in vitro assay to measure the eye irritation sub-categorization of liquid chemicals. Toxicol. In vitro*, 71: 105072. doi: 10.1016/j.tiv.2020.105072.

Donahue, D.A., L.E. Kaufman, J. Avalos, F.A. Simion et D.R. Cerven. 2011. *Survey of ocular irritation predictive capacity using Chorioallantoic Membrane Vascular Assay (CAMVA) and Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test historical data for 319 personal care products over fourteen years. Toxicol. In vitro*, 25(2): 563-572. doi: 10.1016/j.tiv.2010.12.003.

ECHA. 2017. *Guidance on the Application of the CLP Criteria. Version 5.0. Reference ECHA-17-G-21-EN. doi: 10.2823/124801. Disponible à l'adresse suivante : <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-clp>.*

ESAC. 2019. *Statement on the use of existing low volume eye test (LVET) data for weight of evidence decisions on classification and labelling of cleaning products and their main ingredients. Déclaration du Comité consultatif scientifique de l'ECVAM (ESAC) du 9 juillet 2009. Disponible à l'adresse suivante : https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/esac31_lvvet_20090922.pdf.*

EURL ECAM. 2004a. *Tracking System for Alternative Methods Towards Regulatory Acceptance (TSAR). Method TM2004-01. The cytosensor microphysiometer toxicity test. Disponible à l'adresse suivante : <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2004-01>.*

EURL ECAM. 2004b. *Tracking System for Alternative Methods Towards Regulatory Acceptance (TSAR). Method TM2004-03. Neutral Red Release Assay. Disponible à l'adresse suivante : <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2004-03>.*

Frentz, M., M. Goss, M. Reim et N.F. Schrage. 2008. *Repeated exposure to benzalkonium chloride in the Ex vivo Eye Irritation Test (EVEIT): observation of isolated corneal damage and healing. Altern. Lab. Anim.*, 36(1): 25-32. doi: 10.1177/026119290803600105.

Harbell, J.W., R. Osborne, G.J. Carr et A. Peterson. 1999. *Assessment of the Cytosensor Microphysiometer Assay in the COLIPA In vitro Eye Irritation Validation Study. Toxicol. In vitro*, 13(2): 313-323. doi: 10.1016/s0887-2333(98)00090-3.

Hartung, T., L. Bruner, R. Curren, C. Eskes, A. Goldberg, P. McNamee, L. Scott et V. Zuang. 2010. *First alternative method validated by a retrospective weight-of-evidence approach to replace the Draize eye test for the identification of non-irritant substances for a defined applicability domain. ALTEX*, 27(1): 43-51. doi: 10.14573/altex.2010.1.43.

ICCVAM. 2007. *ICCVAM test method evaluation report: in vitro ocular toxicity test methods for identifying ocular severe irritants and corrosives*. NIH Publication No. 07-4517. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, Caroline du Nord, États-Unis d'Amérique.

ICCVAM. 2010. *ICCVAM test method evaluation report: current validation status of in vitro test methods proposed for identifying eye injury hazard potential of chemicals and products*. NIH Publication No. 10-7553. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, Caroline du Nord, États-Unis d'Amérique.

Kandarova, H., S. Letasiova, E. Adriaens, R. Guest, J.A. Willoughby Sr., A. Drzewiecka, K. Gruszka, N. Alépée, S. Verstraelen et A.R. Van Rompay. 2018. *CON4EI: CONSortium for in vitro Eye Irritation testing strategy – EpiOcular™ time-to-toxicity (EpiOcular ET-50) protocols for hazard identification and labelling of eye irritating chemicals*. *Toxicol. In vitro*, 49: 34-52. doi: 10.1016/j.tiv.2017.08.019.

Nash, J.R., G. Mun, H.A. Raabe et R. Curren. 2014. *Using the cytosensor microphysiometer to assess ocular toxicity*. *Curr. Protoc. Toxicol.* 61: 1.13.1-11. doi: 10.1002/0471140856.tx0113s61.

Piehl, M., A. Gilotti, A. Donovan, G. DeGeorge et D. Cerven. 2010. *Novel cultured porcine corneal irritancy assay with reversibility endpoint*. *Toxicol. In vitro* 24: 231-239. doi:10.1016/j.tiv.2009.08.033.

Piehl, M., M. Carathers, R. Soda, D. Cerven et G. DeGeorge. 2011. *Porcine corneal ocular reversibility assay (PorCORA) predicts ocular damage and recovery for global regulatory agency hazard categories*. *Toxicol. In vitro*, 25: 1912-1918. doi:10.1016/j.tiv.2011.06.008.

Reader, S.J., V. Blackwell, R. O'Hara, R.H. Clothier, G. Griffin et M. Balls. 1989. *A vital dye release method for assessing the short-term cytotoxic effects of chemicals and formulations*. *Altern. Lab. Anim.*, 17: 28-33. doi: 10.1177/026119298901700106.

Reader, S.J., V. Blackwell, R. O'Hara, R.H. Clothier, G. Griffin et M. Balls. 1990. *Neutral red release from pre-loaded cells as an in vitro approach to testing for eye irritancy potential*. *Toxicol. In vitro*, 4(4-5): 264-266. doi: 10.1016/0887-2333(90)90060-7.

Settivari, R.S., R.A. Amado, M. Corvaro, N.R. Visconti, L. Kan, E.W. Carney, D.R. Boverhof et S.C. Gehen. 2016. *Tiered application of the neutral red release and EpiOcular™ assays for evaluating the eye irritation potential of agrochemical formulations*. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 81: 407-420. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.09.028.

Spielmann, H., S. Kalweit, M. Liebsch, T. Wirnsberger, I. Gerner, E. Bertram-Neis, K. Krauser, R. Kreiling, H.G. Miltenburger, W. Pape et W. Steiling. 1993. *Validation study of alternatives to the Draize eye irritation test in Germany: Cytotoxicity testing and HET-CAM test with 136 industrial chemicals*. *Toxicol. In vitro*, 7(4): 505-510. doi: 10.1016/0887-2333(93)90055-a.

Spielmann, H., M. Liebsch, S. Kalweit, F. Moldenhauer, T. Wirnsberger, H.-G. Holzhütter, B. Schneider, S. Glaser, I. Gerner, W.J.W. Pape, R. Kreiling, K. Krauser, H.G. Miltenburger, W. Steiling, N.P. Luepke, N. Müller, H. Kreuzer, P. Mürmann, J. Spengler, E. Bertram-Neis, B. Siegemund et F.J. Wiebel. 1996. *Results of a validation study in Germany on two in vitro alternatives to the*

Draize eye irritation test, HET-CAM test and the 3T3 NRU cytotoxicity test. Altern. Lab. Anim., 24: 741-858.

Spöler, F., M. Först, H. Kurz, M. Frentz et N.F. Schrage. 2007. Dynamic analysis of chemical eye burns using high-resolution optical coherence tomography. J. Biomed. Opt., 12: 041203. doi:10.1117/1.2768018.

Spöler, F., O. Kray, S. Kray, C. Panfil et N.F. Schrage. 2015. The Ex vivo Eye Irritation Test as an alternative test method for serious eye damage/eye irritation. Altern. Lab. Anim., 43(3): 163-179. doi: 10.1177/026119291504300306.

Whittle, E., D. Basketter, M. York, L. Kelly, T. Hall, J. McCall, P. Botham, D. Esdaile et J. Gardner. 1992. Findings of an interlaboratory trial of the enucleated eye method as an alternative eye irritation test. Toxicol. Mech. Methods., 2: 30-41.

Young, J.R., M.J. How, A.P. Walker et W.M. Worth. 1988. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. Toxicol. In vitro, 2(1): 19-26. doi: 10.1016/0887-2333(88)90032-x.

Zuang, V. 2001. The neutral red release assay: a review. Altern. Lab. Anim., 29(5): 575-599. doi: 10.1177/026119290102900513. ».

Annexe 3

Section 1

A3.1.2.3 Remplacer la dernière phrase par :

« Ainsi, par exemple, H300 + H310 + H330 indique que le texte qui doit figurer sur l'étiquette est **“Mortel en cas d'ingestion, par contact cutané ou par inhalation”**. ».

A3.1.2.4 Remplacer la dernière phrase par :

« De même, lorsqu'une mention de danger combinée est autorisée pour deux ou plus de deux mentions de danger (voir A3.1.2.5), l'autorité compétente peut prescrire si la mention de danger combinée ou les mentions individuelles correspondantes doivent figurer sur l'étiquette, ou laisser le choix sur ce point au fabricant/fournisseur. ».

A3.1.2.5 Ajouter un nouveau paragraphe ainsi libellé :

« A3.1.2.5 En complément de l'utilisation des combinaisons figurant dans le tableau A3.1.2, il est également permis de combiner plusieurs mentions de danger pour la santé de gravité équivalente si, par exemple, l'espace sur l'étiquette est insuffisant. Les mentions de danger combinées doivent indiquer clairement tous les dangers, seules les répétitions peuvent être supprimées. Les mentions peuvent être combinées en utilisant la conjonction “et”, des signes de ponctuation supplémentaires et en changeant la casse de la première lettre du mot au début d'une mention. Par exemple, les mentions H317 “Peut provoquer une allergie cutanée” + H340 “Peut induire des anomalies génétiques” + H350 “Peut provoquer le cancer” peuvent être combinées, car elles concernent toutes des dangers pour la santé de catégorie 1 (et constituent donc bien des mentions de danger pour la santé de gravité équivalente) et comportent des répétitions (elles commencent par “peut provoquer” ou “peut induire”, qui ont le même sens). Ces déclarations peuvent être combinées sous la forme “Peut provoquer une allergie cutanée, des anomalies génétiques et le cancer”. L'autorité compétente peut restreindre les types de combinaisons autorisées afin de garantir la compréhensibilité des mentions combinées (par exemple, limiter le nombre de mentions de danger qui peuvent être combinées). ».

Tableau A3.1.2 :

- Code H317, colonne (3) : Modification sans objet en français.
- Code H334, colonne (3) : Modification sans objet en français.
- Après « H303 + H313 + H333 » insérer la nouvelle rubrique suivante :

H315 + H319	Provoque une irritation de la peau et une sévère irritation des yeux ^a	Corrosion cutanée/irritation cutanée (chap. 3.2) et lésions oculaires graves/irritation oculaire (chap. 3.3)	2 (peau) + 2/2A (yeux)
-------------------	---	--	------------------------

- Code « H315 + H320 » :

Dans la colonne (2) ajouter une référence à la note « ^a » à la fin de la mention de danger comme suit: « Provoque une irritation de la peau et des yeux ^a ».

Dans la colonne (4), remplacer « 2 (peau)/2B (yeux) » par « 2 (peau) + 2B (yeux) ».

- Ajouter la note « a » suivante sous le tableau A3.1.2 :

« ^a Les autorités compétentes peuvent choisir la ou les mentions de danger applicables en fonction des catégories de danger (2/2A ou 2A/2B) qu'elles ont adoptées pour la classe de danger lésions oculaires graves/irritation oculaire. ».

Section 2

- A3.2.5.2.2 Ajouter le texte suivant après la première phrase :

« Les conseils de prudence peuvent être combinés en utilisant la conjonction “et”, des signes de ponctuation supplémentaires et en changeant la casse de la première lettre du mot au début d’une mention. Par exemple : P302 + P335 + P334 “**EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : Enlever avec précaution les particules déposées sur la peau et rincer à l’eau fraîche [ou poser une compresse humide]**” ».

- A3.2.2.4 Ajouter un nouveau paragraphe ainsi libellé :

« A3.2.2.4 Lorsqu’un code de conseil de prudence est placé entre crochets [...], cela veut dire que le conseil de prudence ne convient pas toujours et ne doit être utilisé que dans certains cas. Les conditions de son utilisation, qui précisent quand le texte doit être appliqué, sont données dans la colonne (5) des tableaux. ».

Tableau A3.2.2

- Conseil P262, colonne (4) : Ajouter « 3 » après « 1, 2 »
- Conseils P264 et P270, colonne (4) : Pour la classe de danger « Toxicité aiguë, cutanée » ajouter « 3 » après « 1, 2 »

Tableau A3.2.3 :

Conseil « P302 + P335 + P334 », modifier le texte dans la colonne (2) pour lire comme suit : « **EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : Enlever avec précaution les particules déposées sur la peau et rincer à l’eau fraîche [ou poser une compresse humide]**. ».

Section 3

- Tableaux relatifs aux gaz inflammables (chapitre 2.2)

Supprimer les notes sous les tableaux pour les gaz pyrophoriques et gaz chimiquement instables

- Tableau relatif aux matières solides pyrophoriques (chap. 2.10), catégorie de danger 1, colonne « Intervention »

Remplacer la rubrique P302 + P335 + P334 par :

« P302 + P335 + P334

EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : Enlever avec précaution les particules déposées sur la peau et rincer à l'eau fraîche ou poser une compresse humide. ».

- Tableau relatif à la « Toxicité aiguë – par contact cutané (chapitre 3.1) », catégorie de danger 3, colonne « Prévention »

Ajouter les rubriques suivantes :

« P262

Éviter tout contact avec les yeux, la peau ou les vêtements.

P264

Se laver les mains [et...] soigneusement après manipulation.

– Le texte entre crochets doit être utilisé lorsque le fabricant/fournisseur ou l'autorité compétente précise que d'autres parties du corps doivent être lavées après manipulation.

P270

Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit. ».

- Tableaux relatifs à la sensibilisation respiratoire et à la sensibilisation cutanée (chapitre 3.4)

Modification sans objet en français.
