



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 3 c) de l'ordre du jour provisoire

**Travaux relatifs au Système général harmonisé de classification
et d'étiquetage des produits chimiques : utilisation de méthodes
d'expérimentation non animales pour le classement des dangers
pour la santé**

Révision du chapitre 3.4 tendant à y intégrer pleinement les méthodes d'expérimentation non animales pour la sensibilisation cutanée

**Communication des experts du Royaume-Uni et des Pays-Bas
au nom du groupe de travail informel de l'utilisation de méthodes
d'expérimentation non animales pour le classement des dangers
pour la santé et l'environnement***

Introduction

1. On trouvera résumées dans le présent document les activités du groupe de travail informel de l'utilisation de méthodes d'essai non animales pour le classement des dangers pour la santé sur le chapitre 3.4 (Sensibilisation respiratoire ou cutanée) concernant la sensibilisation cutanée, conformément au programme de travail pour l'exercice 2021-2022¹. Dans le présent document, ainsi que dans le document informel INF.3, une révision de ce chapitre est soumise à l'approbation du Sous-Comité dans l'objectif de mieux tenir compte de l'accroissement de la capacité, de la disponibilité et de l'utilité, pour le classement, des méthodes d'essai *in chemico/in vitro*, des méthodes définies et des méthodes non fondées sur des essais, tels les modèles informatiques et la lecture croisée. La présente proposition se limite aux modifications des critères de classification des substances. Le débat sur les orientations et les critères pour les mélanges se poursuivra. Le groupe de travail prévoit que des propositions actualisées sur les orientations soient fournies dans un document informel supplémentaire qu'il envisage de soumettre à l'examen du Sous-Comité à sa quarante-troisième session, les propositions relatives aux mélanges devant être soumises au début de la période biennale suivante. En outre, afin d'aligner les chapitres 1.2, 3.2 et 3.3 sur le chapitre 3.4, il est également proposé d'apporter à ces chapitres plusieurs amendements de conséquence (voir ST/SG/AC.10/C.4/2022/15).

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

¹ Voir ST/SG/AC.10/C.4/78.



Contexte

2. Le mandat que le Sous-Comité a confié au groupe de travail informel (voir le document informel INF.26 de la trente-neuvième session) prévoit cinq activités principales :

a) Recenser et évaluer² les méthodes d'essai *in vitro* et *in chemico* disponibles et validées au niveau international, ainsi que les orientations existantes sur les méthodes *in silico* (y compris les méthodes de regroupement, les relations quantitatives structure-activité (QSAR) et la lecture croisée), en tenant compte de leurs limites, de leurs incertitudes et des évolutions futures attendues, qui pourraient être utiles pour le classement des dangers dans le SGH en ce qui concerne les classes de danger pour la santé et pour l'environnement, en utilisant une démarche progressive et en commençant par une classe de danger à déterminer par le groupe informel ;

b) Pour chaque classe et catégorie de danger pertinente, évaluer les questions de savoir :

i) Si les substances et les mélanges peuvent être classés au moyen de méthodes n'utilisant pas l'animal, en utilisant toutes les informations scientifiques pertinentes et en indiquant si des critères de classement du SGH nouveaux ou modifiés sont nécessaires pour faciliter l'utilisation de ces méthodes pour le classement des dangers ;

ii) S'il convient d'élaborer une méthode d'évaluation intégrée ou par étapes tenant compte de toutes les informations scientifiques pertinentes et de la combinaison des méthodes de classement des dangers ;

c) Établir des projets d'amendements et d'ajouts au SGH afin de faciliter le classement des dangers à l'aide de méthodes non animales, le cas échéant, en tenant compte des limitations et incertitudes pertinentes. Les amendements et les ajouts doivent comprendre, selon le cas, des critères de classement, des notes, des logiques de décision, des évaluations et des orientations par étapes, et devraient tenir compte des besoins de tous les secteurs et, dans la mesure du possible, fournir une méthode cohérente pour les différentes classes de danger ;

d) Recenser les erreurs techniques et les améliorations d'ordre rédactionnel lors de l'examen des chapitres qui ne portent pas sur les critères non relatifs à l'expérimentation animale et les transmettre au groupe de travail approprié pour rectification ou présentation dans un document de travail directement au Sous-Comité ;

e) Rendre compte des progrès accomplis au Sous-Comité, le cas échéant. Le dernier point sur l'état d'avancement des travaux sera présenté sous forme de document informel pour la quarante-troisième session.

3. Le groupe de travail informel compte une soixantaine de membres, ce qui donne la mesure de l'importance de ses travaux et de l'intérêt que ceux-ci suscitent. Les débats du groupe sont très détaillés et animés par un fort désir de progresser dans l'accomplissement du mandat du groupe, qui est de veiller à ce que les méthodes d'expérimentation non animales soient systématiquement intégrées dans le SGH d'une manière correspondant à leur importance croissante et à leur pertinence scientifique, tout en tenant compte de leurs limites.

4. En mai 2021, le groupe de travail informel a commencé à travailler sur l'actualisation du chapitre 3.4 en ce qui concerne la sensibilisation cutanée en vue d'y intégrer des méthodes d'expérimentation non animales. Le groupe a convenu que cette actualisation serait alignée autant que possible sur les chapitres 3.2 (Corrosion cutanée/Irritation cutanée) et 3.3 (Lésions oculaires graves/Irritation oculaire), qui ont été révisés pour y intégrer des méthodes d'expérimentation non animales.

² Il n'est pas prévu de procéder à une évaluation complète de toutes les orientations existantes ni de prendre en considération toutes les nouvelles évolutions. Les activités du groupe de travail informel se concentreront sur les renseignements pertinents en rapport avec les éventuels amendements ou ajouts à la classification du SGH.

5. Le groupe est très actif et mène ses travaux tant par correspondance qu'au moyen de réunions virtuelles. Par exemple, au cours de l'exercice 2021-2022, le groupe a tenu ou programmé avant la fin de la quarante-deuxième session 15 webinaires et deux réunions en présentiel (juillet et décembre 2022), les deux premières réunions étant consacrées à l'achèvement du chapitre 3.3, les autres visant à achever les travaux sur la révision du chapitre 3.4 en ce qui concerne la sensibilisation cutanée au cours du présent exercice biennal. En outre, un petit sous-groupe dirigé par des collègues des États-Unis d'Amérique, avec l'aide du Royaume-Uni, des Pays-Bas, du Canada, de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), du Centre commun de recherche (CCR) de la Commission européenne et de l'Allemagne, s'est concentré sur des questions techniques précises, ce qui a grandement aidé le groupe à y trouver une solution et donc à faire progresser la révision du chapitre. Après chaque réunion, les Pays-Bas et le Royaume-Uni, en tant que coresponsables, avec le concours du CCR, ont révisé le projet de texte du chapitre 3.4 et ont établi des documents sur des sujets déterminés pour faire progresser les débats, en tenant compte des observations écrites et des renseignements fournis par les membres du groupe.

6. Le Sous-Comité trouvera aux paragraphes 7 à 26 ci-dessous une explication de la nature des travaux qui ont été entrepris, des principales difficultés recensées et des solutions qui ont été adoptées. Les propositions d'amendements au chapitre 3.4 sont énoncées dans l'annexe du présent document. Pour plus de clarté, le texte complet du chapitre 3.4 révisé est présenté dans le document informel INF.3, dans lequel sont indiqués les passages où le texte a été modifié par rapport à la neuvième édition révisée du SGH.

Principaux problèmes et résultats

Démarche par étapes

7. Comme dans les chapitres 3.2 et 3.3, la démarche par étapes est appliquée dans le chapitre 3.4 en ce qui concerne la sensibilisation cutanée moyennant quelques modifications nécessaires. Comme aux chapitres 3.2 et 3.3, il peut être effectué une évaluation de la force probante des données lorsque les informations disponibles donnent des résultats incohérents ou contradictoires à une même étape, et une évaluation globale de la force probante des données lorsqu'il existe des résultats incohérents ou contradictoires entre les étapes. L'ordre des étapes dans le chapitre 3.3 est le suivant :

Étape 1 – Classement fondé sur des données humaines, des données animales normalisées, des méthodes définies ou des méthodes *in chemico/in vitro* autonomes ;

Étape 2 – Classement fondé sur des données non concluantes de l'étape 1, sur des méthodes *in vitro/in chemico* non normalisées, sur des méthodes non fondées sur des essais ou sur des résultats non concluants ou peu fiables provenant de méthodes définies ;

Étape 3 – Classement fondé sur la force probante des données, y compris des indicateurs supplémentaires.

8. En outre, et afin d'aider les lecteurs du chapitre 3.4 du SGH pour le classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée, il est également proposé de modifier les titres des sous-sections de la section « Critères de classification des substances » afin d'ajouter une référence, entre parenthèses, reliant la section à l'étape applicable de la figure 3.4.1.

Méthodes *in chemico/in vitro* et méthodes non fondées sur des essais

9 Conformément aux chapitres 3.2 et 3.3, une nouvelle sous-section a été ajoutée sur la manière de classer les substances en ce qui concerne la sensibilisation cutanée sur la base de méthodes non fondées sur des essais (voir 3.4.2.2.6). Les méthodes non fondées sur des essais comprennent les modèles informatiques prédisant les relations structure-activité, les systèmes experts informatiques et la lecture croisée utilisant des méthodes analogiques et catégorielles.

10. À la différence des classes de danger présentées aux chapitres 3.2 et 3.3, pour lesquelles des méthodes d'essai *ex vivo* sont disponibles, aucune méthode validée de ce type n'est actuellement disponible pour le classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée. S'agissant des méthodes d'expérimentation non animales, seules sont actuellement disponibles pour la sensibilisation cutanée des méthodes *in vitro* (systèmes cellulaires) et *in chemico* (méthodes en tube à essai), qui ont été incluses en tant que données *in chemico/in vitro* (voir 3.4.2.2.5).

11. S'agissant de la sensibilisation cutanée, les critères de classement et de non-classement sur la base des différentes méthodes d'essai *in chemico/in vitro* de l'OCDE sont présentés dans le tableau 3.4.7 des commentaires et informations complémentaires.

Méthodes définies

12. Les méthodes définies consistent en des combinaisons, fondées sur des règles, de données obtenues à partir d'un ensemble prédéfini de sources d'information différentes (par exemple, méthodes *in chemico*, méthodes *in vitro*, propriétés physico-chimiques ou méthodes non fondées sur des essais). Il est reconnu que la plupart des méthodes d'expérimentation non animales ne sont pas en mesure de remplacer entièrement les méthodes *in vivo* pour la plupart des effets visés par la réglementation. Dans ce contexte, les méthodes définies peuvent avantageusement servir à combiner des données afin de classer les substances et les mélanges.

13. Le groupe de travail a convenu qu'étant donné que plusieurs méthodes définies ont déjà été élaborées et validées pour le classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée, qu'elles sont déjà acceptées au niveau national et validées selon des procédures internationales (telles que la Ligne directrice 497 de l'OCDE ou une méthode équivalente), l'utilisation de lignes directrices relatives aux méthodes définies pouvait être incluse dans la méthode par étapes du chapitre 3.4 du SGH en ce qui concerne la sensibilisation cutanée.

14. Les débats du groupe informel sur l'inclusion des méthodes définies ont débouché sur de nouvelles sous-sections du texte principal et des commentaires et informations complémentaires du chapitre 3.4, comme suit :

- a) Classification fondée sur des méthodes définies (3.4.2.2.4) ;
- b) Classification selon une méthode par étapes (3.4.2.2.7) ;
- c) Inclusion de méthodes définies à l'étape 1 pour l'application de la méthode par étapes à la sensibilisation cutanée (fig. 3.4.1) ;
- d) Inclusion des résultats non concluants ou peu fiables obtenus par les méthodes définies de l'étape 2 pour l'application de la méthode par étapes à la sensibilisation cutanée (fig. 3.4.1) ;
- e) Conseils sur l'utilisation de méthodes définies pour le classement relatif à la sensibilisation cutanée (3.4.5.3.4 et tableau 3.4.6).

15. Étant donné que la notion de méthodes définies est proposée pour le classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée au chapitre 3.4 en plus d'être incluse dans les amendements adoptés pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire au chapitre 3.3 à la quarantième session (voir ST/SG/AC.10/C.4/2021/4 et ST/SG/AC.10/C.4/80), le groupe informel a estimé qu'il serait également approprié d'ajouter au chapitre 1.2 un texte explicatif sur les méthodes définies, comme cela est prévu dans le document ST/SG/AC.10/C.4/2022/15.

Application d'une évaluation de la force probante des données pour le classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée basée sur des méthodes *in chemico/in vitro*

16. Les critères proposés pour le SGH requièrent une évaluation de la force probante des données lorsque celles-ci sont contradictoires ou incohérentes.

17. En vue de l'élaboration d'orientations, un exercice a été réalisé, pour lequel il a été demandé aux experts de fournir un classement pour chaque combinaison de résultats (catégories 1A, 1B ou 1, ou non-classement) pour chaque type de données (données humaines, données animales, méthodes définies et données *in vitro* autonomes) et les règles selon lesquelles ces classements avaient été obtenus.

18. Sur la base d'une analyse des résultats, certaines suggestions d'orientations sur l'application de l'évaluation de la force probante des données ont été débattues, mais étant donné qu'aucun accord n'avait été atteint au moment de la soumission du présent document, les débats sur cette question se poursuivront et un compte rendu sera fourni au Sous-Comité à la quarante-troisième session.

Classement dans la catégorie 1 ou 1B lorsque la catégorie 1A ne peut être exclue

19. Lors de l'exercice d'élaboration des orientations sur l'évaluation de la force probante des données, il a été constaté que les autorités compétentes interprétaient les critères de manières différentes lorsque les données disponibles remplissaient les critères numériques pour le classement dans la sous-catégorie 1B mais que les données ne permettaient pas d'exclure que la catégorie 1A soit applicable.

20. Certaines autorités compétentes demandent un classement dans la catégorie 1B alors que d'autres demandent un classement dans la catégorie 1. Cela n'a aucune conséquence sur l'étiquetage des substances. Cependant, cela introduit une désharmonisation du classement des mélanges en fonction de la valeur limite de concentration appliquée pour les ingrédients classés dans la catégorie 1.

21. La modification des critères n'entre pas dans le champ d'action du groupe de travail informel, mais l'utilisation de conseils pour expliquer les différences d'interprétation des critères a été examinée. Sur la base de ces orientations, les autorités compétentes pourraient décider de leur interprétation et fournir une clarté juridique au moyen d'orientations pour leur législation. Bien qu'aucun accord n'ait été trouvé lors du webinaire de septembre, le groupe propose d'ajouter un court paragraphe pour fournir des orientations sur l'évaluation de la force probante des données (voir 3.4.5.3.7) et entreprendra un nouveau débat dans l'objectif de fournir une proposition actualisée sur cette question pour examen à la quarante-troisième session.

Classement des mélanges

22. L'applicabilité des méthodes non animales pour le classement des mélanges sur la base des données pour le mélange entier a été discutée car, en ce qui concerne les méthodes de l'OCDE, la validation pour les mélanges était limitée et il n'était pas clair que les méthodes définies soient applicables aux mélanges.

23. Aucun accord n'a été atteint lors de la réunion de septembre, mais le groupe a convenu de poursuivre les débats dans l'objectif de soumettre des propositions officielles d'amendements aux sections du chapitre 3.4 relatives au classement des mélanges en ce qui concerne la sensibilisation cutanée, pour examen par le Sous-Comité au début de la période biennale 2023-2024.

Neutralité à l'égard des méthodes d'essai

24. En ce qui concerne les dangers pour la santé et l'environnement, le paragraphe 1.3.2.4.3 du SGH énonce le principe selon lequel les essais/épreuves pour l'évaluation des propriétés dangereuses, qui sont réalisé(e)s conformément aux principes scientifiques reconnus internationalement, peuvent être utilisé(e)s pour déterminer les dangers.

25. Les critères du SGH servant à déterminer les dangers pour la santé et l'environnement sont indépendants des méthodes d'essais/épreuves, ce qui permet d'utiliser différentes approches à la condition que ces dernières soient scientifiquement valables et qu'elles aient été validées selon des procédures internationales et des critères déjà établis dans les systèmes existants pour les dangers visés et produisent des données acceptables pour toutes les parties. En révisant le chapitre 3.4, le groupe de travail informel s'est efforcé de maintenir ce principe, tout en continuant à fournir des informations pratiques aux utilisateurs du SGH.

Présentation des critères de classement et des commentaires et informations complémentaires

26. Outre l'ajout de nouvelles sous-sections sur le classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée sur la base de méthodes définies (3.4.2.2.4), de données *in chemico/in vitro* (3.4.2.2.5) et de méthodes non fondées sur des essais (3.4.2.2.6), l'occasion a été saisie de rassembler dans une sous-section (3.4.2.2.2) le texte existant sur le classement à l'aide de données humaines et dans une autre (3.4.2.2.3) le texte existant sur le classement à l'aide de données animales, avec une référence croisée aux commentaires et informations complémentaires connexes au chapitre 3.4, où cinq nouvelles sous-sections sont introduites :

- a) Orientations sur l'utilisation des données humaines (3.4.5.3.2) et des données animales (3.4.5.3.3) pour le classement des sensibilisants cutanés ; et
- b) Orientations sur l'utilisation de méthodes définies (3.4.5.3.4) ; de méthodes *in chemico/in vitro* non autonomes (3.4.5.3.5) ; et de données non normalisées (3.4.5.3.6) pour le classement des sensibilisants cutanés.

Amendements de conséquence aux chapitres 3.2, 3.3 et 1.2

27. Les amendements proposés au chapitre 3.4 nécessitent d'apporter plusieurs amendements de conséquence aux chapitres 3.2 et 3.3 afin d'assurer la cohérence de la méthode entre les trois chapitres.

28. Plus précisément, en ce qui concerne les amendements proposés au chapitre 3.4, il est également proposé d'inclure un nouveau texte dans les chapitres 3.2 et 3.3 sur le classement fondé sur des méthodes non fondées sur des essais (nouveaux 3.2.2.6.4 et 3.3.2.8.5, et modification du 3.3.2.8.1) et au chapitre 3.3 sur le classement fondé sur des méthodes définies (nouveaux 3.3.2.3.2 et 3.3.2.3.3 et modification du 3.3.2.8.1) et les données *in vitro/ex vivo* (nouveau 3.3.2.4.2), comme proposé dans le document ST/SG/AC.10/C.4/2022/15.

29. En outre, des amendements devront également être apportés au chapitre 1.2, comme proposé dans le document ST/SG/AC.10/C.4/2022/15, afin d'ajouter une nouvelle définition des méthodes définies, étant donné que cette notion figurera désormais dans deux chapitres du SGH lors de l'adoption du chapitre 3.4.

Mesure à prendre et prochaines étapes

30. Le Sous-Comité est invité à approuver le chapitre 3.4 révisé tel qu'il figure dans l'annexe du présent document et tel qu'il est présenté dans son intégralité dans le document informel INF.3.

31. En ce qui concerne l'avenir, le groupe de travail informel est conscient de la nature à long terme de ce travail, qui vise à garantir que les méthodes d'expérimentation non animale soient systématiquement intégrées dans le SGH d'une manière qui reflète leur importance croissante et leur pertinence scientifique, sans se dissimuler leurs limites. Les activités prévues comprennent une nouvelle mise à jour du chapitre 3.4, axée sur les méthodes non animales de classement en ce qui concerne la sensibilisation respiratoire, conformément au mandat du groupe de travail informel et au plan de travail proposé pour l'exercice biennal 2023-2024.

Annexe

Propositions d'amendements au chapitre 3.4 en ce qui concerne la sensibilisation cutanée

3.4.2.2.1.2, remplacer « au 3.4.2.2.1.3 » par « aux 3.4.2.2.2 à 3.4.2.2.6 ».

3.4.2.2.1.3, lire :

« 3.4.2.2.1.3 Aux fins du classement des sensibilisants cutanés, toutes les informations disponibles et utiles sur les sensibilisants cutanés sont collectées, et leur qualité est évaluée en fonction de leur pertinence et de leur fiabilité. Le classement doit être fondé sur des données et des résultats acceptables pour toutes les parties, obtenus au moyen de méthodes ou de méthodes définies validées selon des procédures internationales. Il s'agit notamment des lignes directrices de l'OCDE et des méthodes ou méthodes définies équivalentes (voir 1.3.2.4.3). On trouvera dans les sections 3.4.2.2.2 à 3.4.2.2.6 des critères de classement pour les différents types d'informations susceptibles d'être disponibles. ».

3.4.2.2.1.3, supprimer le tableau 3.4.2.

Ajouter les deux nouveaux paragraphes 3.4.2.2.1.4 et 3.4.2.2.1.5, libellés comme suit :

« 3.4.2.2.1.4 Une méthode par étapes (voir 3.4.2.2.7) organise les informations disponibles sur la sensibilisation cutanée par niveaux ou étapes permettant de prendre des décisions d'une manière structurée et progressive. Le classement s'effectue automatiquement quand les informations satisfont 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 3.4.2.2.7.7), 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 3.4.2.2.7.6 et 1.3.2.4.9).

3.4.2.2.1.5 On trouve au 3.4.5.3 des indications relatives à l'interprétation des critères ainsi que des renvois aux documents d'orientation pertinents. ».

3.4.2.2.2, titre, lire :

« 3.4.2.2.2 *Classification fondée sur des données obtenues sur l'homme (étape 1 de la figure 3.4.1)* ».

Ajouter le nouveau paragraphe 3.4.2.2.2.1, libellé comme suit :

« 3.4.2.2.2.1 Une substance est considérée comme sensibilisant cutané de catégorie 1 s'il existe des données relevées chez l'homme montrant qu'elle peut entraîner une sensibilisation par contact cutané chez un nombre significatif de personnes. ».

3.4.2.2.2.1, renuméroter en 3.4.2.2.2.2 et ajouter deux nouvelles phrases au début, libellées comme suit :

« 3.4.2.2.2.2 Les substances présentant une fréquence d'occurrence élevée chez l'homme peuvent être présumées capables de provoquer une sensibilisation significative et sont classées dans la catégorie 1A. La gravité de la réaction peut également être prise en considération. Les données humaines pour la sous-catégorie 1A... ».

3.4.2.2.2, renuméroter en 3.4.2.2.3 et ajouter deux nouvelles phrases au début, libellées comme suit :

« 3.4.2.2.3 Les substances présentant une fréquence d'occurrence faible à modérée chez l'homme peuvent être présumées capables de produire une sensibilisation et sont classées dans la catégorie 1B. La gravité de la réaction peut également être prise en considération. Les données humaines pour la sous-catégorie 1B... ».

3.4.2.2.3, titre, lire :

« 3.4.2.3 Classification fondée sur les résultats d'essais normalisés sur les animaux (étape 1 de la figure 3.4.1) ».

3.4.2.2.3.1, ajouter une nouvelle phrase au début, libellée comme suit :

« 3.4.2.2.3.1 Une substance est classée comme sensibilisant cutané si les résultats d'un essai approprié sur les animaux sont positifs. Pour la catégorie 1, lorsqu'on utilise... ».

3.4.2.2.3.2, ajouter deux nouvelles phrases au début, libellées comme suit :

« 3.4.2.2.3.2 Les substances caractérisées par un pouvoir sensibilisant fort chez l'animal peuvent être présumées capables de provoquer une sensibilisation significative chez l'homme et sont classées dans la catégorie 1A. La gravité des réactions peut également être prise en considération. Les résultats d'essais sur l'animal... ».

3.4.2.2.3.2, remplacer « tableau 3.4.3 » par « tableau 3.4.2 » et dans l'en-tête du tableau 3.4.3, remplacer « Tableau 3.4.3 » par « Tableau 3.4.2 ».

3.4.2.2.3.3, ajouter deux nouvelles phrases au début, libellées comme suit :

« 3.4.2.2.3.3 Les substances caractérisées par un pouvoir sensibilisant faible à modéré chez l'animal peuvent être présumées capables de provoquer une sensibilisation chez l'homme et sont classées dans la catégorie 1B. La gravité de la réaction peut également être prise en considération. Les résultats des essais sur l'animal... ».

3.4.2.2.3.3, remplacer « tableau 3.4.4 » par « tableau 3.4.3 » et dans l'en-tête du tableau 3.4.3, remplacer « Tableau 3.4.4 » par « Tableau 3.4.3 ».

3.4.2.2.4 à 3.4.2.2.4.3, lire (y compris les appels de note de bas de page ³ et ⁴) :

« 3.4.2.2.4 *Classification fondée sur des méthodes définies*
(étape 1 ou étape 2 dans la figure 3.4.1)

3.4.2.2.4.1 Les méthodes définies consistent en des combinaisons, fondées sur des règles, de données obtenues à partir d'un ensemble prédéfini de sources d'information différentes (par exemple méthodes *in chemico*, méthodes *in vitro*, propriétés physico-chimiques ou méthodes non fondées sur des essais). Il est reconnu que la plupart des méthodes d'expérimentation non animales ne sont pas en mesure de remplacer entièrement les méthodes *in vivo* pour la plupart des effets visés par la réglementation. Dans ce contexte, les méthodes définies peuvent avantageusement servir à combiner des données afin de classer les substances et les mélanges. Les résultats obtenus avec une méthode définie validée selon des procédures internationales, telles que la Ligne directrice 497 de l'OCDE ou une méthode équivalente, sont concluants pour le classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée s'il est satisfait aux critères de la méthode définie concernée (voir tableau 3.4.6)³. 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 des publications doivent également être prises en compte.

- 3.4.2.2.4.2 Lorsque les résultats des méthodes définies se voient attribuer un degré de confiance, par exemple dans la Ligne directrice 497 de l'OCDE, un résultat peu fiable d'une méthode définie ne peut pas être utilisé seul à des fins de classement, mais peut être pris en compte en combinaison avec d'autres données de l'étape 2.
- 3.4.2.2.4.3 Certains éléments de preuve peuvent être utilisés individuellement et dans le cadre de méthodes définies. Un élément de preuve utilisé dans le cadre d'une méthode définie ne doit pas être également utilisé seul dans le cadre d'une évaluation de la force probante des données.
- 3.4.2.2.5 *Classification fondée sur des données in chemico/in vitro (étape 1 ou étape 2 dans la figure 3.4.1)*
- 3.4.2.2.5.1 Les méthodes *in chemico/in vitro* actuellement disponibles portent sur des mécanismes biologiques déterminés conduisant à l'acquisition d'une sensibilisation cutanée, comme décrit, par exemple, dans la publication intitulée « Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation » (voir OCDE, 2014). Les méthodes d'essai validées selon des procédures internationales et acceptées en tant que méthodes autonomes peuvent être utilisées pour aboutir à un classement à l'étape 1. Une autorité compétente peut décider d'utiliser la méthode décrite à l'annexe III de la Ligne directrice 442C de l'OCDE en tant que méthode autonome pour établir une distinction entre les substances de catégorie 1A et celles qui ne sont pas classées dans cette catégorie (voir 3.4.5.3.5).
- 3.4.2.2.5.2 Les résultats d'autres méthodes *in chemico/in vitro* non autonomes, validées selon des procédures internationales telles que les Lignes directrices 442C (annexes I et II), 442D et 442E de l'OCDE, sont acceptés comme éléments de preuve supplémentaires et ne doivent être utilisés à l'étape 1 qu'en combinaison avec d'autres types de données obtenues au moyen de méthodes définies. L'utilisation de ces méthodes à l'étape 2 est décrite au 3.4.2.2.7.5. Lorsqu'ils sont déjà pris en considération dans le cadre d'une méthode définie, les résultats de méthodes *in chemico/in vitro* non autonomes ne doivent pas être considérés comme éléments de preuve supplémentaires (voir 3.4.2.2.7.4).
- 3.4.2.2.5.3 D'autres méthodes d'essai *in chemico/in vitro* validées et acceptées par certaines autorités compétentes sont décrites au point 3.4.5.3.6.1⁴. Une autorité compétente peut décider quels critères de classement, le cas échéant, doivent être appliqués à ces méthodes d'essai pour conclure au classement.
- 3.4.2.2.5.4 Les données *in chemico/in vitro* ne peuvent être utilisées à des fins de classement que lorsque la substance soumise à l'essai se situe dans le domaine d'applicabilité de la ou des méthodes d'essai utilisées. Les limites supplémentaires décrites dans des publications doivent également être prises en compte.
- 3.4.2.2.6 *Classification fondée sur des méthodes non fondées sur des essais (étape 2 de la figure 3.4.1)*
- 3.4.2.2.6.1 Le classement, y compris la conclusion de non-classement, peut reposer sur des méthodes non fondées sur des essais appliquées au cas par cas, compte dûment tenu de la fiabilité et de l'applicabilité. Certaines méthodes non fondées sur des essais peuvent aussi être utilisées dans le cadre d'une méthode définie. Lorsqu'elle est déjà prise en compte dans le cadre d'une méthode définie, une méthode non fondée sur des essais ne doit pas être considérée comme un élément de preuve supplémentaire (voir 3.4.2.2.7.4). Les méthodes non fondées sur des essais comprennent les modèles informatiques prédisant les relations qualitatives structure-activité (alertes structurelles, SAR) ou les relations quantitatives structure-activité (QSAR), les systèmes experts informatiques et la lecture croisée par analogie ou par catégorie.

- 3.4.2.2.6.2 La méthode de lecture croisée par analogie ou catégorie doit pouvoir reposer sur des données d'essai suffisamment fiables pour une ou des substances similaires et justifier de la similarité des substances testées et de la substance à classer. Lorsqu'une justification valable de la méthode de lecture croisée est fournie, elle a souvent plus de poids que les méthodes (Q)SAR.
- 3.4.2.2.6.3 Le classement fondé sur les méthodes (Q)SAR requiert des données suffisantes et la validation du modèle. La validité des modèles informatiques et des prévisions doit être évaluée sur la base de 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.
- 3.4.2.2.6.4 Pour les conclusions de non-classement reposant sur les méthodes de lecture croisée ou (Q)SAR, l'adéquation et la fiabilité du raisonnement scientifique et des éléments de preuve doivent être bien étayés, ce qui nécessite habituellement l'existence de plusieurs substances négatives présentant une bonne similarité structurelle et physique (en termes de toxicocinétique) avec la substance à classer, ainsi qu'une absence manifeste de substances positives présentant une bonne similarité structurelle et physique avec ladite substance à classer.
- 3.4.2.2.7 *Classification selon une méthode par étapes (fig. 3.4.1)*
- 3.4.2.2.7.1 Le cas échéant, une méthode d'évaluation des informations par étapes doit être envisagée (fig. 3.4.1), sachant que toutes les étapes ainsi que toutes les informations à une même étape peuvent ne pas être pertinentes. Cependant, afin de garantir la cohérence du classement, il est nécessaire d'examiner toutes les informations disponibles et pertinentes de qualité suffisante.
- 3.4.2.2.7.2 *Étape 1 – Classification fondée sur des données humaines, des données animales normalisées, des méthodes définies ou des méthodes in chemico/in vitro autonomes*
- Pour le classement d'une substance, les éléments de preuve de l'étape 1 peuvent comprendre des données provenant de l'une ou de toutes les sources de preuves suivantes. Lorsque les données de l'étape 1 sont incohérentes ou contradictoires, la conclusion est déterminée par une évaluation de la force probante des données :
- a) Études expérimentales chez l'homme (par exemple, test épicutané prédictif, test épicutané chez l'homme par applications répétées (HRIPT), test de maximalisation chez l'homme (HMT) (voir le paragraphe 1.3.2.4.7, les critères aux 3.4.2.2.2.2 a) et 3.4.2.2.2.3 a) et les orientations au 3.4.5.3.2) ;
 - b) Études épidémiologiques (par exemple, études de cas-témoins, études prospectives) évaluant la dermatite allergique de contact (voir le paragraphe 1.3.2.4.7, les critères au 3.4.2.2.2.2 b) et c) et 3.4.2.2.2.3 b) et c) et les orientations au 3.4.5.3.2) ;
 - c) Cas bien documentés de dermatite allergique de contact (voir les critères aux 3.4.2.2.2.2 b) et 3.4.2.2.2.3 b) et les orientations au 3.4.5.3.2) ;
 - d) Études animales appropriées (voir les critères au 3.4.2.2.3 et les orientations au 3.4.5.3.3) ;
 - e) Méthodes définies validées selon les procédures internationales (voir le paragraphe 3.4.2.2.4, les orientations au 3.4.5.3.4 et le tableau 3.4.6) ;
 - f) Méthodes autonomes *in chemico/in vitro* validées selon les procédures internationales (voir le paragraphe 3.4.2.2.5, les orientations au 3.4.5.3.5 et le tableau 3.4.7).

- 3.4.2.2.7.3 Étape 2 – Classification fondée sur des données non concluantes de l'étape 1, des méthodes *in chemico/in vitro* non autonomes, des méthodes non fondées sur des essais ou des résultats peu fiables ou non concluants de méthodes définies

Dans le cas où une conclusion définitive concernant le classement, y compris la sous-catégorisation lorsqu'elle est exigée par une autorité compétente, ne peut être tirée de l'étape 1, des éléments de preuve supplémentaires doivent être pris en compte dans l'évaluation de la force probante des données de l'étape 2. Ces éléments peuvent comprendre :

- a) Des données obtenues au moyen de méthodes *in chemico/in vitro* non normalisées (voir 3.4.2.2.5 et 3.4.5.3.5) ;
- b) Des données obtenues au moyen de méthodes non fondées sur des essais (voir 3.2.2.2.6) ;
- c) Des résultats peu fiables ou non concluants obtenus au moyen de méthodes définies (voir 3.4.2.2.4.2).

- 3.4.2.2.7.4 Les éléments de preuve obtenus au moyen de méthodes *in chemico/in vitro* non autonomes et de méthodes non fondées sur des essais ne doivent pas être pris en compte à ce stade si ces données sont déjà utilisées dans une méthode définie au titre du 3.4.2.2.7.2.

- 3.4.2.2.7.5 Les méthodes *in chemico/in vitro* non normalisées validées selon des procédures internationales, les méthodes non fondées sur des essais (y compris les méthodes de lecture croisée) et les données peu fiables ou non concluantes obtenues au moyen de méthodes définies peuvent être utilisées avec les données non concluantes de l'étape 1 lors d'une évaluation de la force probante des données et doivent être utilisées dans cette deuxième étape car elles ne peuvent généralement pas être utilisées seules (à l'exception des méthodes de lecture croisée de bonne qualité). Toutefois, une autorité compétente peut décider qu'un résultat positif obtenu au moyen de l'une de ces méthodes *in chemico/in vitro* non autonomes peut être utilisé seul pour classer la substance dans la catégorie 1 (voir tableau 3.4.7).

- 3.4.2.2.7.6 Étape 3 – Classification fondée sur la force probante globale des données, y compris les indicateurs supplémentaires

Si les étapes précédentes ne permettent pas de tirer une conclusion définitive en ce qui concerne le classement, y compris la sous-catégorisation lorsque l'autorité compétente l'exige, il convient de procéder à une évaluation globale de la force probante des données en faisant appel à l'avis d'experts, qui peut porter sur une combinaison de deux ou plusieurs indicateurs de sensibilisation cutanée, comme indiqué ci-après :

- a) Épisodes isolés de dermatite allergique de contact ;
- b) Études épidémiologiques insuffisamment fiables, par exemple lorsque le hasard, les distorsions ou des facteurs de confusion n'ont pas été écartés avec un degré de confiance raisonnable ;
- c) Données provenant d'essais sur animaux réalisés conformément aux lignes directrices existantes, qui ne satisfont pas aux critères décrits au paragraphe 3.4.2.2.3 établissant un résultat positif mais qui sont suffisamment proches de la limite pour être considérées comme significatives ;
- d) Données obtenues par des méthodes non normalisées.

- 3.4.2.2.7.7 Lorsque les informations provenant de plusieurs étapes sont incohérentes ou contradictoires au regard du classement établi, les informations de qualité suffisante provenant 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 un

classement plus strict que les informations d'une étape supérieure et qu'il y a un risque d'erreur de classement, le classement est alors déterminé par une évaluation globale fondée sur la force probante des données (c'est-à-dire à l'étape 3). Par exemple, après avoir consulté les orientations énoncées au 3.4.5.3 comme il convient, les responsables du classement, préoccupés par le résultat négatif obtenu pour la sensibilisation cutanée dans une étude de Buehler alors qu'il existe un résultat positif clair chez l'homme pour des substances très similaires (par lecture croisée), utiliseront une évaluation globale fondée sur la force probante des données. ».

3.4.2.2.4.4, « *Urticaire immunologique de contact* », renuméroter en 3.4.2.2.8 et numéroter les deux alinéas, comme suit :

« 3.4.2.2.8.1 Substances répondant aux critères de... »

« 3.4.2.2.8.2 Il n'existe pas de modèle animal reconnu... »

Ajouter les nouvelles notes de bas de page 3 et 4, en lien avec les paragraphes 3.4.2.2.4.1 et 3.4.2.2.5.3, respectivement, libellée comme suit :

« ³ *Des méthodes définies supplémentaires ont été proposées pour la sensibilisation de la peau (OCDE 2016b), mais aucun critère de classification n'a encore été convenu au niveau international.* ».

« ⁴ *D'autres méthodes in chemico/in vitro ont été proposées pour la sensibilisation de la peau (voir 3.4.5.3.6.1), mais aucun critère de classification n'a encore été convenu au niveau international.* ».

Après le nouveau paragraphe 3.4.2.2.8, ajouter la nouvelle figure 3.4.1, intitulée « Application de la méthode par étapes pour la sensibilisation de la peau », ainsi conçue :

Figure 3.4.1
Application de la méthode par étapes pour la sensibilisation de la peau^a

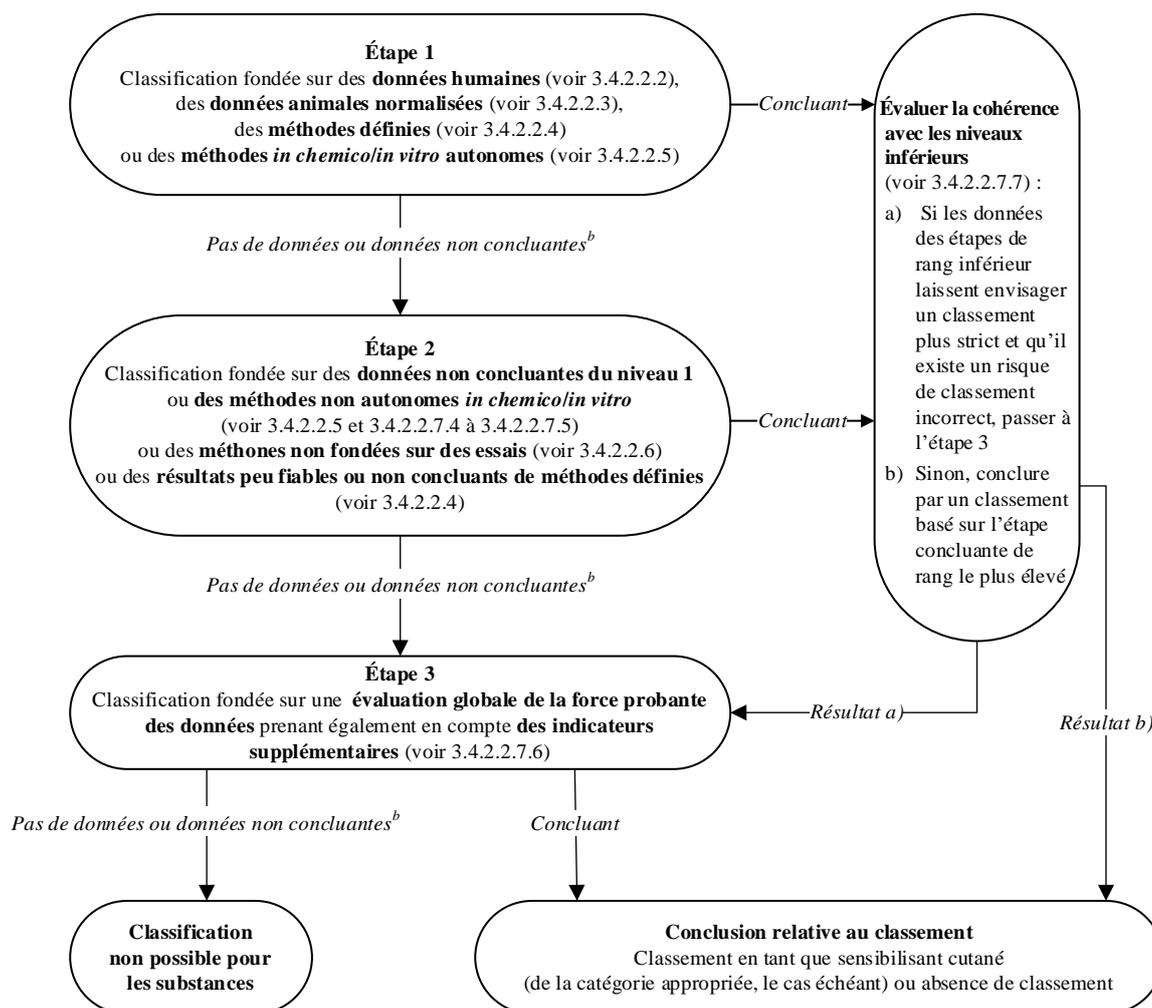


Figure 3.4.1, ajouter les notes «^a» et «^b», libellées comme suit :

«^a Avant d'appliquer cette méthode, il convient de consulter le texte explicatif du 3.4.2.7 ainsi que les orientations du 3.4.5.3. Seules des données adéquates et fiables, de qualité suffisante, doivent être utilisées lors de l'application de la méthode par étapes.

^b Les informations peuvent être peu concluantes pour diverses raisons, par exemple :

- Les données disponibles peuvent être de qualité insuffisante ou être elles-mêmes insuffisantes ou inadéquates aux fins du classement, par exemple en raison de problèmes de qualité liés à la conception de l'expérience ou à la présentation des résultats ;
- Lorsque les autorités compétentes font usage des sous-catégories de sensibilisation cutanée 1A et 1B, les données disponibles peuvent ne pas permettre de distinguer la sous-catégorie 1A de la sous-catégorie 1B. ».

3.4.3.1, dans les crochets, remplacer « tableau 3.4.5 » par « tableau 3.4.4 ».

3.4.3.3, dans le corps du paragraphe, remplacer « tableau 3.4.5 » par « tableau 3.4.4 » et, dans le titre du tableau, remplacer « Tableau 3.4.5 » par « Tableau 3.4.4 ».

3.4.4.1, dans le corps du paragraphe, remplacer « tableau 3.4.6 » par « tableau 3.4.5 » et, dans le titre du tableau, remplacer « Tableau 3.4.6 » par « Tableau 3.4.5 ».

3.4.4.2, remplacer « tableau 3.4.5 » par « tableau 3.4.4 ».

3.4.5, intitulé, remplacer par « **3.4.5 Logique décisionnelle et orientations** ».

3.4.5.1, « Diagramme de décision 3.4.1 pour la sensibilisation respiratoire » :

- Deuxième zone de texte de droite en partant du haut, remplacer « Catégorie 1⁵ » par « Catégorie 1⁷ » ;
- Zone de texte en bas à gauche commençant par « Le mélange contient-il... » :
 - Appels de notes de bas de page « ^{3,4} », remplacer par « ^{5,6} » ;
 - Référence au « tableau 3.4.5 », remplacer par « tableau 3.4.4 » ;
- Notes de bas de page « ³ » à « ⁵ » sous le diagramme de décision 3.4.1, renuméroter respectivement de ⁵ à ⁷.

3.4.5.2, « Diagramme de décision 3.4.2 pour la sensibilisation cutanée » :

- Zone de texte centrale commençant par « a) Existe-t-il des données... » :
 - Début de l'alinéa a), lire : « a) Existe-t-il des données chez l'homme montrant que la substance (voir 3.4.2.2.1 et 3.4.2.2.7.8)/le mélange (voir 3.4.3) peut entraîner... » ;
 - Alinéa b), supprimer « (voir critères au 3.4.2.2.1 et 3.4.2.2.4) » ;
- Deuxième zone de texte à droite en partant du haut, remplacer « Catégorie 1⁶ » par « Catégorie 1⁸ » ;
- Zone de texte en bas à gauche, commençant par « Le mélange contient-il... » :
 - Appels de notes de bas de page « ^{3,4} », remplacer respectivement par « ^{5,6} » ;
 - Référence au « tableau 3.4.5 », remplacer par « tableau 3.4.4 » ;
- Sous le diagramme de décision 3.4.2, notes de bas de page ³, ⁴ et ⁶, renuméroter respectivement en ⁵, ⁶ et ⁸.

Ajouter un nouveau paragraphe 3.4.5.3, libellé comme suit :

« **3.4.5.3 Commentaires et observations complémentaires**

3.4.5.3.1 Documents de référence utiles

Des informations sur les mécanismes du processus de sensibilisation cutanée sont disponibles dans le document de l'OCDE intitulé « Adverse Outcome Pathway for skin sensitization » (OCDE, 2014). Ces informations peuvent être utiles pour comprendre la valeur des méthodes *in chemico* et *in vitro* par rapport aux méthodes *in vivo*.

3.4.5.3.2 Orientations sur l'utilisation des données obtenues sur l'homme

3.4.5.3.2.1 Le classement d'une substance peut être basée sur des données obtenues sur l'homme provenant de diverses sources. Ces sources comprennent des tests épicutanés prédictifs chez l'homme, des études épidémiologiques, des études de cas, des rapports ou des historiques de cas, des tests épicutanés diagnostiques et des rapports de surveillance médicale, ainsi que des informations provenant de centres antipoison. Ces données peuvent avoir été produites à l'intention des consommateurs, des travailleurs ou la population générale. Lors de l'examen des données obtenues sur l'homme, il convient de tenir compte de la taille, du niveau et de la fréquence d'exposition de la population exposée. Des orientations concernant l'évaluation des données obtenues sur l'homme et les critères du 3.4.2.2.2 sont fournies par certaines autorités compétentes, par exemple le guide de l'ECHA (2017) intitulé « Guidance on the Application of the CLP Criteria » (Application des critères relatifs à la classification, l'étiquetage et l'emballage).

3.4.5.3.2.2 Des données positives issues de tests épicutanés prédictifs (HRIPT ou HMT) réalisés dans le cadre d'études expérimentales et cliniques sur l'homme, faisant apparaître que la substance testée provoque une dermatite allergique de contact, peuvent être utilisées pour classer les substances en ce qui concerne la

sensibilisation cutanée. Ces études sont généralement réalisées dans des conditions cliniques contrôlées, et plus la taille de la population est importante, plus les résultats de l'étude sont fiables. Les critères d'évaluation de ces données sont fournis aux paragraphes 3.4.2.2.2.1 et 3.4.2.2.2.

- 3.4.5.3.2.3 Les données positives issues d'études épidémiologiques bien menées (conformément aux directives COIMS de l'OMS, 2009) peuvent être utilisées pour classer les substances en ce qui concerne la sensibilisation cutanée. Parmi les exemples d'études épidémiologiques, on peut citer les études de cas-témoins, les études de cohorte, les études transversales ou les études longitudinales. Ces études doivent comporter des échantillons de grande taille et l'exposition à la substance à classer doit être bien établie.
- 3.4.5.3.2.4 Certaines études épidémiologiques (par exemple les études ou les essais contrôlés randomisés) peuvent comporter des informations issues de tests épicutanés diagnostiques. Le test épicutané diagnostique est considéré par certaines autorités compétentes comme l'archétype du diagnostic de l'allergie de contact chez les patients atteints de dermatite (Johansen et coll., 2015). Il est important de tenir compte du choix du véhicule, de la substance et des concentrations du test épicutané afin de ne pas provoquer de faux négatifs, de faux positifs ou de réactions irritantes ni d'induire une allergie de contact (sensibilisation cutanée). Des données positives provenant d'études expérimentales, cliniques ou diagnostiques chez l'homme ou d'épisodes bien établis de dermatite allergique de contact peuvent être utilisées pour classer les substances en ce qui concerne la sensibilisation cutanée, lorsqu'on peut supposer avec une probabilité suffisante que la substance testée était effectivement la cause la plus probable de l'induction de la sensibilisation. Il convient donc d'établir qu'il existe au moins une probabilité générale que le ou les patients concernés aient été précédemment exposés à la substance. Par ailleurs, un résultat négatif de ces essais ne suffit pas à établir que la substance testée ne doit pas être classée comme sensibilisant cutané.
- 3.4.5.3.2.5 Les données humaines qui ne sont pas produites dans le cadre d'expériences contrôlées avec des volontaires aux fins du classement des dangers (par exemple, les études de cas, les rapports de cas et les histoires de cas, ainsi que les informations des centres antipoison) peuvent être utilisées avec prudence. Il convient de prendre en considération la fréquence des cas, les propriétés inhérentes des substances, ainsi que des facteurs tels que la situation d'exposition, la biodisponibilité, la prédisposition individuelle, la réactivité croisée et les mesures préventives prises.
- 3.4.5.3.2.6 Il convient d'accorder une attention particulière aux données humaines négatives, car les informations complètes sur la relation dose-effet ne sont généralement pas disponibles. Par exemple, un résultat négatif dans un HRIPT ou un HMT à une faible concentration ne permet pas de conclure que la substance n'a pas de propriétés de sensibilisation cutanée, car un tel effet à une concentration plus élevée ne peut être exclu. En outre, les données humaines négatives ne doivent pas nécessairement être utilisées pour annuler les résultats positifs d'études animales ou de méthodes définies, mais peuvent être utilisées dans le cadre d'une évaluation de la force probante des données. Pour les données animales et humaines, il convient de tenir compte de l'incidence du véhicule (par exemple, Wright et coll., 2001, et Kligman, 1966).
- 3.4.5.3.2.7 Par exemple, les résultats négatifs de substances mises à l'essai dans un test épicutané prédictif à une dose par surface de peau (DSP) inférieure à 500 µg/cm² impliquent qu'un classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée pourrait ne pas être nécessaire. Cependant, le classement dans la catégorie 1A ou 1B ne peut être exclu, car la concentration testée n'était pas assez élevée pour exclure ces possibilités. Il en va de même pour les résultats d'essais pour lesquels on ne sait pas si la concentration testée correspondait à une DSP inférieure à 500 µg/cm². Les résultats négatifs des substances testées à une DSP supérieure ou égale à 500 µg/cm² suggèrent que le classement

pourrait ne pas être nécessaire. Toutefois, si le classement dans la catégorie 1A peut être exclu, le classement dans la catégorie 1B ne peut pas l'être, car une concentration d'essai plus élevée aurait pu entraîner un résultat positif. Cependant, un résultat négatif à une concentration de 100 % indiquerait qu'aucun classement n'est nécessaire (sur la base de ce test). En revanche, des résultats négatifs à de faibles concentrations peuvent être informatifs pour les mélanges contenant la substance.

3.4.5.3.3 *Orientations pour l'utilisation de données animales normalisées*

Un résultat positif dans un essai sur cobayes, pour au moins une parmi deux observations, est défini comme un score supérieur à zéro selon l'échelle de classement applicable, telle que l'échelle de Magnusson et Kligman pour la Ligne directrice 406 de l'OCDE. Un score de 0,5, qui est parfois signalé, est donc également considéré comme un résultat positif.

3.4.5.3.4 *Orientations pour l'utilisation des méthodes définies*

Les méthodes définies validées selon les procédures internationales et décrites dans la Ligne directrice 497 de l'OCDE sont caractérisées pour le degré de confiance qui peut être attribué à leurs prédictions sur la base du domaine d'applicabilité de chacune des sources d'information utilisées et de la procédure d'interprétation des données appliquée (voir tableau 3.4.6). D'autres méthodes définies à l'étude mais non encore validées selon les procédures internationales et décrites dans le document d'orientation 256 de l'OCDE selon les critères convenus au niveau international en ce qui concerne la présentation des comptes rendus (document d'orientation 255 de l'OCDE) peuvent être acceptées par certaines autorités compétentes.

3.4.5.3.5 *Orientations pour l'utilisation de méthodes in chemico/in vitro non autonomes*

Certaines méthodes *in chemico/in vitro* telles que celles rapportées dans les lignes directrices de l'OCDE 442C, 442D et 442E, en raison de leur traitement limité des mécanismes de sensibilisation, ne peuvent être utilisées seules pour conclure à un classement dans la catégorie 1 ou à une absence de classement selon les critères définis dans le tableau 3.4.7, et des données supplémentaires sont nécessaires pour le classement dans la catégorie 2. De plus, bien que certaines de ces méthodes fournissent des informations quantitatives, celles-ci ne peuvent pas être utilisées pour la sous-catégorisation dans les sous-catégories 1A et 1B car les critères n'ont pas été validés selon une procédure internationale. Néanmoins, de telles informations quantitatives peuvent être acceptées aux fins de la sous-catégorisation par une autorité compétente lorsqu'elles sont utilisées pour évaluer la force probante des données à l'étape 2. Cela est également conforme à la Ligne directrice 442E, selon laquelle, « en fonction du cadre réglementaire applicable, des résultats positifs avec ces méthodes peuvent être considérés comme suffisants à eux seuls pour classer un produit chimique dans la catégorie 1 du SGH de l'ONU ». Par conséquent, le SGH permet également à une autorité compétente de décider qu'un résultat positif obtenu avec l'une de ces méthodes *in chemico/in vitro* non autonomes peut à lui seul permettre de classer un produit chimique dans la catégorie 1 et que l'essai cinétique de liaison directe sur la réactivité peptidique (kDPRA) de la Ligne directrice 442C (annexe III) peut être utilisé pour déterminer le classement ou non dans la catégorie 1A.

3.4.5.3.6 *Orientations pour l'utilisation de données non normalisées*

3.4.5.3.6.1 Les méthodes *in chemico/in vitro* validées mais non encore adoptées, telles que celles mentionnées au 3.4.5.3.6.2, ainsi que les méthodes d'essai *in vivo* qui ne sont pas conformes aux lignes directrices internationalement reconnues pour la détermination des sensibilisants cutanés ou l'évaluation de leur pouvoir de sensibilisation de la peau, peuvent fournir des éléments de preuve supplémentaires lorsqu'elles sont utilisées dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données (c'est-à-dire à l'étape 3).

3.4.5.3.6.2 Une liste non exhaustive d'autres méthodes d'essai *in chemico/in vitro* validées, acceptées par certaines autorités compétentes mais non adoptées en qualité de lignes directrices de l'OCDE, est fournie ci-dessous. Une autorité compétente peut décider quels critères de classement, le cas échéant, doivent être appliqués pour ces méthodes d'essai :

- a) Le test d'activation par détection rapide d'allergènes génomiques (GARDpotency) est un test *in vitro* fondé sur la transcriptomique et portant sur le troisième événement clé de la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables pour la sensibilisation cutanée (activation des cellules dendritiques), similaire au test GARDskin mais utilisant une signature génétique différente qui permet de sous-catégoriser les sensibilisateurs cutanés (Gradin et coll., 2020 ; Zeller et coll., 2017 ; Corsini et coll., 2021) ;
- b) Le test SENS-IS est une méthode génomique appliquée à un épiderme humain reconstitué (RHE) (Cottrez et coll., 2015 ; Cottrez et coll., 2016) ;
- c) Le test de sensibilisation épidermique EpisensA est basé sur la mesure de la régulation positive de quatre gènes dans un épiderme humain reconstruit (RhE) pour discriminer les sensibilisateurs des non-sensibilisateurs (Saito et coll., 2017).

3.4.5.3.7 *Orientations sur l'évaluation de la force probante des données*

Dans certaines situations où plusieurs résultats de méthodes fondées ou non sur des essais sont disponibles et en désaccord les uns avec les autres en ce qui concerne le classement qui en découle, la méthode de classement par étapes en ce qui concerne la sensibilisation cutanée nécessite une évaluation de la force probante des données. ».

Après le paragraphe 3.4.5.3.7, ajouter le nouveau tableau 3.4.6, ainsi conçu :

« Tableau 3.4.6 Critères pour les méthodes définies

Catégorie	Ligne directrice 497 de l'OCDE sur les méthodes définies en ce qui concerne la sensibilisation de la peau Méthode définie « 2 sur 3 » (2o3)	Ligne directrice 497 de l'OCDE sur les méthodes définies en ce qui concerne la sensibilisation de la peau Méthode définie de stratégie d'essai intégrée ITSv1 et méthode définie de stratégie d'essai intégrée ITSv2
	<p>2o3 Méthode définie de détermination des risques de sensibilisation cutanée, fondée sur des essais <i>in chemico</i> (événement clé 1 – essai de réactivité peptidique directe (KE1-DPRA)) et <i>in vitro</i> (événement clé 2 – annexe IA des Ligne directrice 442D de l'OCDE, événement clé 3 – essai d'activation de la lignée cellulaire humaine (KE3-h-CLAT))</p> <p>Des essais sont effectués pour deux événements clés et, si ces essais donnent des résultats cohérents, le produit chimique est classé comme sensibilisant ou non sensibilisant. Si les deux premiers essais donnent des résultats discordants, on procède à l'essai concernant l'événement clé restant. Le résultat global est basé sur les deux résultats concordants en tenant compte de la confiance dans les prédictions obtenues, comme décrit dans la Ligne directrice.</p>	<p>ITSv1 Méthode définie fondée sur des données <i>in chemico</i> (KE1-DPRA) ou <i>in vitro</i> (KE3-h-CLAT), ou sur des prédictions <i>in silico</i> (Derek Nexus)</p> <p>ITSv2 Méthode définie fondée sur des données <i>in chemico</i> (KE1-DPRA) ou <i>in vitro</i> (KE3-h-CLAT), ou sur des prédictions <i>in silico</i> (OECD QSAR Toolbox)</p> <p>Les résultats quantitatifs des essais h-CLAT et DPRA sont convertis en un indice allant de 0 à 3. Pour la prédiction <i>in silico</i> (Derek ou test QSAR ToolBox de l'OCDE), un résultat positif se voit attribuer un indice de 1 ; un résultat négatif se voit attribuer un indice de 0. Une fois que ces indices ont été évalués, un indice total de la batterie allant de 0 à 7, calculé en additionnant les scores individuels, est utilisé pour prédire la capacité de sensibilisation (détermination du danger ; catégorie 1 du SGH ou non-classification) et l'activité sensibilisante (catégories 1A ou 1B du SGH ou non-classification).</p>
1	2 prédictions positives sur 3 ou 3 sur 3	Indice total de la batterie ≥ 2
1A	Sans objet	Indice total de la batterie 6-7
1B	Sans objet	Indice total de la batterie 2-5
Substance non classée	2 prédictions négatives sur 3 ou 3 sur 3	Indice total de la batterie < 2

Après le tableau 3.4.6, ajouter le nouveau tableau 3.4.7, ainsi conçu :

« **Tableau 3.4.7 Critères pour les différentes méthodes *in chemico/in vitro*** »

Catégorie	Ligne directrice 442C de l'OCDE Ligne directrice fondée sur les événements clés pour les essais de sensibilisation cutanée <i>in chemico</i> portant sur l'événement clé relatif à l'établissement d'une liaison covalente avec les protéines, dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables			Ligne directrice 442D de l'OCDE Ligne directrice fondée sur les événements clés pour les essais de sensibilisation cutanée <i>in vitro</i> portant sur l'événement clé relatif à l'activation des kératinocytes dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables Méthodes d'essai ARE-Nrf2 luciférase		Ligne directrice 442E de l'OCDE Tests de sensibilisation cutanée <i>in vitro</i> portant sur l'événement clé relatif à l'activation des cellules dendritiques dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables			
	Méthode décrite à l'annexe I Essai de liaison directe sur la réactivité é peptidique (DPRA) ^a	Méthode décrite à l'annexe II Essai de réactivité à des dérivés d'acides aminés (ADRA) ^a	Méthode décrite à l'annexe III Essai cinétique de liaison directe sur la réactivité peptidique (kDPRA) ^b	Méthode décrite à l'annexe 1A ^a	Méthode décrite à l'annexe 1B Lusens ^a	Méthode décrite à l'annexe I Test d'activation de la lignée cellulaire humaine (h-CLAT) ^a	Méthode décrite à l'annexe II Test d'activation de la lignée cellulaire U937 ^a	Méthode décrite à l'annexe III Interleukine-8 luciférase (IL-8 Luc) ^a	Méthode décrite à l'annexe IV ^a
	Méthodes : méthodes <i>in chemico</i> utilisant le processus d'hapténisation en quantifiant la réactivité des produits chimiques testés vis-à-vis de peptides synthétiques modèles contenant de la lysine ou de la cystéine (DPRA et kDPRA) ou vis-à-vis de dérivés d'acides aminés synthétiques modèles contenant de la N-(2-(1-naphtyl) acétyl)-L-cystéine (NAC) ou de l' α -N-(2-(1-naphtyl) acétyl)-L-lysine (NAL) (ADRA). Les critères sont fondés sur la moyenne du pourcentage de déplétion des peptides de cystéine et de lysine (DPRA), les taux cinétiques de déplétion de la cystéine (kDPRA) et la valeur moyenne du pourcentage de déplétion de la NAC et de la NAL (ADRA). Des modèles de prédiction fondés sur la valeur de déplétion en pourcentage de la cystéine ou de la NAC uniquement, dans le cas où le peptide de lysine ou la NAL n'ayant pas réagi ne peut pas être mesuré de manière fiable, peuvent être appliqués pour la DPRA et l'ADRA.			Méthodes : méthodes cellulaires utilisant le processus d'activation des kératinocytes, en évaluant, à l'aide de la luciférase, l'activation des gènes dépendant de l'élément de réaction antioxydant (ARE) causée par le facteur de transcription Nrf2 (nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) après exposition des cellules au produit chimique testé. La viabilité cellulaire est mesurée quantitativement en parallèle par conversion enzymatique du colorant bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium (MTT). Les critères reposent sur l'induction du gène de la luciférase au-dessus d'un seuil donné, quantifié à des concentrations subtoxiques. Les critères doivent être remplis dans 2 répétitions sur 2 ou dans 2 répétitions sur 3.		Méthodes : méthodes cellulaires utilisant le processus d'activation des monocytes ou des cellules dendritiques, soit en quantifiant la modification de l'expression d'un ou plusieurs marqueurs de surface cellulaire (par exemple, le groupe de différenciation 54 (CD54), le groupe de différenciation 86 (CD86)), soit la modification de l'expression de l'IL-8, soit les schémas transcriptionnels d'une signature génomique de biomarqueur spécifique du point final, après exposition des cellules au produit chimique testé. Les critères doivent être respectés dans 2 répétitions sur 2 ou dans au moins 2 répétitions sur 3 pour les méthodes d'essai décrites aux annexes I, II et III ou dans 3 répétitions biologiques valides pour la méthode d'essai décrite à l'annexe IV.			

1	Déplétion moyenne en cystéine/lysine >6,38 % ou Déplétion moyenne en cystéine >13,89 %	Déplétion moyenne en NAC et en NAL ≥4,9 % ou Déplétion moyenne en NAC ≥5,6 %	Sans objet	Les quatre conditions suivantes sont toutes remplies dans 2 répétitions sur 2 ou dans les mêmes 2 répétitions sur 3 : 1. $I_{max} \geq 1,5$ fois et statistiquement significativement différent du témoin solvant 2. Viabilité cellulaire >70 % à la concentration la plus faible, accompagnée d'une induction de l'activité de la luciférase $\geq 1,5$ fois 3. La valeur $EC_{1.5} < 1\ 000\ \mu M$ (ou <200 $\mu g/mL$ pour les produits chimiques d'essai dont le poids moléculaire n'est pas défini) 4. Augmentation globale apparente et dépendant de la dose de l'induction de la luciférase	Les conditions suivantes sont toutes remplies en 2 de 2 ou dans les mêmes 2 de 3 répétitions : 1. Une induction de la luciférase 1,5 fois par rapport au témoin solvant est observée dans au moins 2 concentrations testées consécutives non cytotoxiques (viabilité cellulaire $\geq 70\ %$) 2. Au moins trois concentrations testées doivent être non cytotoxiques (et viabilité cellulaire $\geq 70\ %$)	Au moins une des conditions suivantes est remplie dans 2 sur 2 ou au moins 2 sur 3 séries indépendantes : L'intensité de fluorescence relative du CD86 est égale ou supérieure à 150 % à toute concentration testée (et viabilité cellulaire 50 %) ou l'intensité de fluorescence relative du CD54 est égale ou supérieure à 200 % à toute concentration testée (et viabilité cellulaire $\geq 50\ %$)	La condition suivante est remplie dans 2 de 2 ou au moins 2 de 3 séries indépendantes : L'indice de stimulation du CD86 est égal ou supérieur à 150 % et/ou une interférence est observée	L'induction de l'activité normalisée de la luciférase reflétant l'activité du promoteur de l'interleukine-8 (Ind-IL8LA) est égale ou supérieure à 1,4 et la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de Ind-IL8LA est égale ou supérieure à 1,0 dans au moins 2 des 4 séries indépendantes au maximum.	Valeur de décision moyenne ≥ 0
1A	Sans objet		$\log k_{max} \geq -2,0$	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
1B	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
Substance non classée	Déplétion moyenne en cystéine/lysine $\leq 6,38\ %$ ou Déplétion moyenne en cystéine $\leq 13,89\ %$	Déplétion moyenne en NAC et en NAL <4,9 % ou Déplétion moyenne en NAC <5,6 %	Sans objet	Au moins une des conditions de la catégorie 1 n'est pas remplie	Au moins une des conditions de la catégorie 1 n'est pas remplie	Aucune des conditions de la catégorie 1 n'est remplie	Indice de stimulation du CD86 <150 % à toutes les concentrations non cytotoxiques (viabilité cellulaire $\geq 70\ %$) et aucune interférence n'est observée	Ind-IL8LA <1,4 et/ou limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de Ind-IL8LA <1,0 dans au moins 3 sur un maximum de 4 essais indépendants	Valeur de décision moyenne <0

Sous le nouveau tableau 3.4.7, ajouter les notes ^a et ^b, ainsi conçues :

« ^a Les données ne peuvent pas être utilisées seules pour conclure au classement dans la catégorie 1 ou au non-classement dans la catégorie 1, mais pourraient être utilisées pour conclure au classement dans la catégorie 1 à l'étape 2 en fonction de la décision de l'autorité compétente dans son cadre réglementaire.

^b Une autorité compétente peut décider que les données peuvent être utilisées de manière autonome pour conclure au classement dans la sous-catégorie 1A. »

À la fin du chapitre 3.4, ajouter la liste de références suivante :

« _____ »

* *Références :*

Corsini E, Clewell R, Cotgreave I, Eskes C, Kopp-Schneider A, Westmoreland C, Alves PM, Navas JM, Piersma A. 2021. ESAC opinion on the scientific validity of the GARDskin and GARDpotency test methods. Asturiol Bofill D, Casati S, and Viegas Barroso JF eds, Publications Office of the European Union, Luxembourg. ISBN 978-92-76-40345-6. Doi:10.2760/626728, JRC125963.

Cottrez F, Boitel E, Auriault C, Aeby P, Groux H. Genes specifically modulated in sensitized skins allow the detection of sensitizers in a reconstructed human skin model. Development of the SENS-IS assay. *Toxicol in Vitro*. 2015 Jun; 29 (4):787-802. Doi: 10.1016/j.tiv.2015.02.012.

Cottrez F, Boitel E, Ourlin JC, Peiffer JL, Fabre I, Henaoui IS, Mari B, Vallauri A, Paquet A, Barbry P, Auriault C, Aeby P, Groux H. SENS-IS, a 3D reconstituted epidermis based model for quantifying chemical sensitization potency: Reproducibility and predictivity results from an inter-laboratory study. *Toxicol in Vitro* 2016 Apr, 32:248-60. Doi: 10.1016/j.tiv.2016.01.007.

ECHA.2017. Guidance on the application of the CLP criteria – Guidance to regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 5.0, July 2017.

Gradin R, Johansson A, Forreryd A, Aaltonen E, Jerre A, Larne O, Mattson U, Johansson H. 2020. The GARDpotency assay for potency-associated subclassification of chemical skin sensitizers – Rationale, method development, and ring trial results of predictive performance and reproducibility. *Toxicol. Sci.* 176 (2):423-432. Doi: 10.1093/toxsci/kfaa068.

Johansson H, Lindstedt M, Albrekt AS, Borrebaeck CA. 2011. A genomic biomarker signature can predict skin sensitizers using a cell-based in vitro alternative to animal tests. *BMC Genomics* 12:399. Doi: 10.1186/1471-2164-12-399.

Johansson H, Rydnert F, Kühnl J, Schepky A, Borrebaeck C, Lindstedt M. 2014. Genomic allergen rapid detection in-house validation – A proof of concept. *Toxicol. Sci.* 139 (2): 362- 370. Doi: 10.1093/toxsci/kfu046.

Johansson H, Gradin R, Forreryd A, Agemark M, Zeller K, Johansson A, Larne O, van Vliet E, Borrebaeck C, Lindstedt M. 2017. Evaluation of the GARD assay in a blind Cosmetics Europe study. *ALTEX* 34(4):515-523. Doi: 10.14573/altex.1701121.

OECD 2016a. Guidance document on the reporting of defined approaches and individual information sources to be used within integrated approaches to testing and assessment (IATA) for skin sensitization. OECD Series on Testing & Assessment No. 256. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm>.

Kligman AM. 1966. The identification of contact allergens by human assay: II. Factors influencing the induction and measurement of allergic contact dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 47 (5), 375-392. DOI: 10.1038/jid.1966.159.

OECD. 2014. The adverse outcome pathway for skin sensitisation initiated by covalent binding to proteins, OECD Series on Testing and Assessment No. 168. OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264221444-en>.

OECD. 2016b. Annex I: Case studies to the guidance document on the reporting of defined approaches and individual information sources to be used within integrated approaches to testing and assessment (IATA) for skin sensitization. Series on Testing & Assessment No. 256. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm>.

OECD. 2012. The adverse outcome pathway for skin sensitization initiated by covalent binding to proteins. Part I: scientific evidence. OECD Series on Testing and Assessment No. 168. Paris. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/series-testingassessment-publications-number.htm>.

Saito K, Takenouchi O, Nukada Y, Miyazawa M, Sakaguchi H. 2017. An in vitro skin sensitization assay termed EpiSensA for broad sets of chemicals including lipophilic chemicals and pre/pro-haptens. *Toxicol in Vitro*. 2017 Apr, 40:11-25. Doi: 10.1016/j.tiv.2016.12.005. Epub 2016 Dec 10. PMID: 27965148.

Wright ZM, Basketter PA, Blaikie L, Cooper KJ, Warbrick EV, Dearman RJ, Kimber I. 2001. Vehicle effects on skin sensitizing potency of four chemicals: Assessment using the local lymph node assay. *Int J Cosmet Sci.* 2001 Apr. 23 (2):75-83. Doi: 10.1046/j.1467-2494.2001.00066.x. PMID: 18498452.

Zeller KS, Forreryd A, Lindberg T, Gradin R, Chawade A, Lindstedt M. 2017. The GARD platform for potency assessment of skin sensitizing chemicals. *ALTEX* 34 (4):539-559. Doi: 10.14573/altex.1701101. ».
