

Les infos du coordinateur national des Lignes Directrices de l'OCDE Octobre 2011



Le programme des lignes directrices de l'OCDE est piloté par le groupe de coordinateurs nationaux sous l'égide de la réunion conjointe (Etats membres). Les coordinateurs nationaux s'appuient sur des groupes d'experts nationaux qu'ils ont identifiés et nommés. Pour la France, la représentation à la réunion conjointe est assurée par le MEDDTL, la coordination nationale par l'INERIS.

Cette troisième lettre d'information a pour objectif de faire le point sur l'avancée des travaux depuis la dernière réunion des coordinateurs nationaux.

Bilan de la réunion des coordinateurs nationaux 2011

- ✓ Cinq nouvelles lignes directrices ont été adoptées le 28 juillet 2011

Section 2: Effets sur les systèmes biologiques

LD n° 234 : Essai de développement sexuel des poissons.

LD n° 235 : *Chironomus sp.*, essai d'immobilisation immédiate.

Section 4: Effets sur la santé

LD n° 443 : Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération.

LD n° 456 : Essai de stéroïdogenèse H295R.

LD n° 488 : Essais de mutations génétiques des cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques.

- ✓ Une ligne directrice a été révisée (révision mineure)

Section 2: Effets sur les systèmes biologiques

LD n° 201 : Algues d'eau douce et cyanobactéries, essai d'inhibition de la croissance (modification de l'annexe 5).

A la suite des travaux relatifs à la révision des lignes directrices de génotoxicité et à la stratégie de tests poissons, il a été proposé de supprimer les lignes directrices ci-dessous avec ou sans période de transition :

Section 2: Effets sur les systèmes biologiques

LD n° 204 : Poisson, toxicité prolongée : étude de 14 jours.

Section 4: Effets sur la santé

LD n° 477 : Toxicologie génétique : Essai de mutation létale récessive liée au sexe chez *Drosophila melanogaster*.

LD n° 480 : Toxicologie génétique : *Saccharomyces cerevisiae*, essai de mutation génique.

LD n° 481 : Toxicologie génétique : *Saccharomyces cerevisiae*, essai de recombinaison mitotique.

LD n° 482 : Toxicologie génétique: Lésion et réparation d'ADN - Synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur cellules de mammifère - *in vitro*.

LD n° 484 : Toxicologie génétique sur cellules germinales de mammifère.

LD n° 485 : Toxicologie génétique : Essai de translocation héréditaire chez la souris.

Révision des lignes directrices de génotoxicité

Les 3 et 4 mars 2011, un groupe d'experts internationaux a finalisé le texte de la ligne directrice OCDE n°488 (Essais de mutations génétiques des cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques) qui a été adoptée le 28 juillet 2011. Le texte de la ligne directrice, ainsi que le «Detailed review paper» résumant le principe de tests et les données de la littérature, sont disponibles sur le site de l'OCDE. Soulignons l'implication du Canada, pays leader, et en particulier George Douglas et Tim Singer pour avoir porté ce projet pendant de nombreuses années.

Dans le cadre de la révision de l'ensemble des lignes directrices décrivant les tests de génotoxicité, une première réunion d'experts internationaux a eu lieu les 1er et 2 mars 2011 à Paris au siège de l'OCDE. Cette révision était coordonnée par le secrétariat de l'OCDE avec le support de pays leader (Canada) et co-leaders (Pays-Bas, Etats-Unis et France). Lors de cette réunion, les experts ont recommandé la suppression d'un certain nombre de lignes directrices décrivant des tests peu utilisés (la réalisation de ces tests ne serait plus recommandée et les lignes directrices resteraient disponibles pour aider dans l'analyse d'anciennes études) et pouvant être remplacés par les tests considérés plus pertinents aujourd'hui. A titre d'exemple, citons les tests réalisés sur levures et drosophiles, et les tests sur cellules germinales requérant un très grand nombre d'animaux (voir page précédente).

A l'occasion de la réunion du mois de mars, des discussions ont été entamées pour identifier les lignes directrices à réviser et les points à considérer. Il s'agit principalement des lignes directrices portant sur les cellules de mammifères, qui ne sont pas proposées pour suppression, à savoir les lignes directrices suivantes :

- in vitro : lignes directrices n°473 (Essai d'aberration chromosomique *in vitro* chez les mammifères), n°476 (Essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères) et n°487 (Essai *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères) ;

- in vivo cellules somatiques : lignes directrices n°474 (Le test de micronoyaux sur les érythrocytes de mammifères) et n°475 (Essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifères) ;

- in vivo cellules germinales : lignes directrices n°478 (Toxicologie génétique : Essai de mutation létale dominante chez le rongeur) et n°483 (Toxicologie génétique : Essai cytogénétique sur cellules germinales de mammifère).

De plus, une nouvelle ligne directrice dédiée au test du lymphome de souris va être rédigée et la ligne directrice n°476 (Essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères) revue en conséquence.

Enfin, ce groupe d'experts va réviser le document d'introduction, resté en l'état depuis 1987, afin d'y intégrer les données scientifiques récentes considérées utiles pour la compréhension du principe des tests et leur interprétation.

La prochaine réunion du groupe d'experts est programmée du 31 janvier au 2 février 2012 à Paris au siège de l'OCDE.

Coordination et animation des travaux pour la France : Elisabeth LORGE (elisabeth.lorge@fr.netgrs.com) et Véronique THYBAUD (Veronique.Thybaud@sanofi-aventis.com)

Stratégie de tests poissons

Ces travaux ont été introduits dans le programme de travail en 2008 suite à une proposition des Etats-Unis. Le projet a pour objectif de réaliser un bilan complet des besoins réglementaires relatifs aux données de toxicité sur poissons et parallèlement de revoir l'adéquation des méthodes d'essai actuellement applicables et les besoins futurs. Le résultat ultime de ce projet est de développer un document guide incluant des recommandations pour la suppression / la révision / l'addition de lignes directrices et de proposer une stratégie d'essai minimisant l'utilisation des poissons en accord avec la règle des 3R.

La réunion des 1 et 2 septembre 2011, animée par Les Touart (US-EPA), a rassemblé une douzaine d'experts (Etats-Unis, Japon, Union Européenne). Elle avait pour objectif principal de réviser et de finaliser le document (Fish Toxicity Testing Framework, version mai 2011), élaboré à l'issue de la première réunion du groupe de travail en septembre 2010. L'ensemble du document a été passé en revue et les modifications actées ont été insérées au fur et à mesure des discussions. Une part significative de la réunion a été consacrée au schéma présentant la stratégie des tests de toxicité sur poissons (toxicité et perturbation endocrinienne) afin de n'exclure aucune spécificité régionale. Le document fait état de la situation actuelle ; par conséquent, il conviendra d'y ajouter dans le futur les méthodes nouvellement adoptées. Cependant, il a été tenu compte de l'adoption prochaine du « Fish Sexual Development Test » (FSDT) dans la stratégie.

A la suite de la réunion, le document a été relu et mis en forme par un consultant : Peter Mathiessen avec le soutien du secrétariat de l'OCDE. La version révisée a été diffusée pour commentaires et sera proposée pour adoption au prochain WNT.

Contact : Jean-Marc PORCHER (jean-marc.porcher@ineris.fr)

Intégration future des « Adverse Outcome Pathways » dans la boîte à outils QSAR de l'OCDE

Le concept de « chemins de l'effet adverse » (Adverse Outcome Pathways en anglais, AOP) a été développé pour mettre en relation un effet adverse sur un organisme vivant avec l'action d'une substance chimique à un niveau moléculaire grâce à une description des étapes biochimiques et physiologiques intermédiaires. Il est en train de s'affirmer au sein de l'OCDE comme un concept unificateur permettant d'intégrer toutes les informations toxicologiques recueillies sur plusieurs niveaux d'organisation biologique (sub-cellulaire, cellulaire, tissulaire...) pour évaluer d'une façon pertinente les effets sur l'organisme entier. Les premiers thèmes concernés sont : la sensibilisation cutanée et la fixation sur les récepteurs des oestrogènes en lien avec la perturbation endocrinienne chez le poisson.

Ce concept devrait influencer significativement dans les prochaines années sur le programme de travail en permettant d'identifier les événements clés pour lesquels le besoin de méthodes d'essai *in vitro* est manifeste mais également sur l'élaboration des stratégies de tests intégrées.

Par ailleurs, la prédiction d'effets adverses par le biais du concept d'AOP devrait servir de base aux développements futurs de la boîte à outils QSAR de l'OCDE (intégration dans la version 3.0).

Contact : Enrico MOMBELLI (enrico.mombelli@ineris.fr)

Autres brèves

Modifications du calendrier de soumission des nouveaux projets en vue de leur intégration dans le programme de travail de l'OCDE

Lors de la dernière réunion des coordinateurs nationaux, il a été décidé d'avancer la date limite d'envoi des formulaires décrivant les nouvelles propositions de sujet de travail. Cette modification du calendrier a pour objectif d'améliorer l'examen des propositions par les différents Etats Membres et les échanges entre le secrétariat et les pays leaders, si des informations complémentaires s'avèrent nécessaires, et ainsi faciliter la prise de décision lors de la réunion des coordinateurs nationaux. Le calendrier révisé pour cette année est le suivant :

- Date limite d'envoi des formulaires : 15 novembre 2011
- Retour de l'évaluation des propositions par chaque Etat Membre : 20 décembre 2011

Réactualisation de la liste des Experts Français

La réactualisation de la liste des experts français sollicités pour commenter les projets de lignes directrices et les documents supports élaborés par les différents groupes de travail (Draft Review Paper, documents guides, stratégies d'essais...) a été initiée dans le courant de l'été. Cette action est en cours d'achèvement.

Si vous n'avez pas été sollicités et si souhaitez contribuer à l'élaboration des lignes directrices et autres documents associés, merci de contacter :

Pascal PANDARD (pascal.pandard@ineris.fr).

Calendrier des réunions à venir

Pour le dernier trimestre 2011, les réunions techniques suivantes sont programmées :

- 26 - 27 octobre : 6^{ème} réunion du « QSAR Tool Box Management Group » (représentant français : Enrico MOMBELLI) ;

7 - 8 novembre : Révision de la ligne directrice de l'OCDE 305 « Bioconcentration: Flow-through fish test » and projet de nouvelle ligne directrice « Fish dietary bioaccumulation » (représentant français : Jacques L'HARIDON) ;

8 - 9 novembre : Réunion du « Validation Management Group for ecotoxicity testing » (représentants français : Barbara DEMEINEX, Virginie DUCROT, Laurent LAGADIC, Marc LEONARD, Jean-Marc PORCHER) ;

30 novembre - 2 décembre : 9^{ème} réunion « Validation Management Group for Non-Animal Testing » (représentant français : Jean-Marc PORCHER) ;

12 - 13 décembre : 3^{ème} réunion du « Endocrine Disrupters Testing and Assessment (EDTA) Advisory Group » (représentants français : Jean-Marc PORCHER, Rija SAMSER) ;

14 - 15 décembre : Réunion du groupe d'experts « Cell Transformation Assays » (représentants français : Zoé ELIAS, Yves GUICHARD, Marie-Aline MAIRE, Paule VASSEUR).

Pascal PANDARD

pascal.pandard@ineris.fr, 03 44 55 67 19