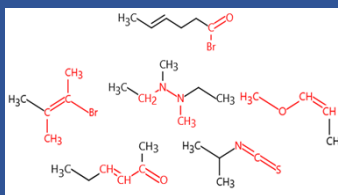
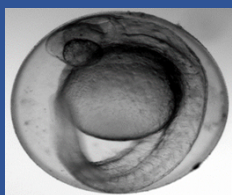
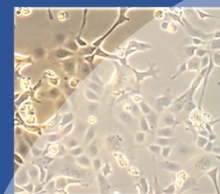


LES INFORMATIONS DE LA COORDINATION NATIONALE POUR LES LIGNES DIRECTRICES DE L'OCDE



Ineris - 213379 - 2775329 - v.1.0

JUILLET 2023

Éditorial

Ce nouveau numéro de la lettre d'information reprend les éléments marquants qui sont intervenus au cours du premier semestre 2023 dans le cadre du programme de travail des lignes directrices de l'OCDE. L'objectif de cette lettre est également de présenter les principales décisions prises lors de la réunion annuelle des Coordinateurs Nationaux (WNT 35, 25 – 28 avril), notamment la publication de nouveaux documents (lignes directrices nouvelles ou révisées, documents guides...) ainsi que la sélection des nouveaux sujets en vue de leur intégration dans le programme de travail.

Les coordinateurs nationaux attirent aussi l'attention des lecteurs sur les informations reportées à la fin de cette lettre concernant les modalités de soumission de nouveaux projets dans le cadre du programme de travail des lignes directrices.

Toutes les lignes directrices (nouvelles et révisées) détaillées dans les paragraphes suivants viennent d'être publiées par l'OCDE le 4 juillet (<https://www.oecd.org/chemicalsafety/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>).

→ Publication des nouveaux documents

NOUVELLES LIGNES DIRECTRICES

LD 126 « Détermination de l'indice d'hydrophobicité des nanomatériaux manufacturés par mesure de l'affinité »

Par la mesure de leur taux de liaison à différentes surfaces artificielles (collecteurs), l'indice d'hydrophobicité exprime la tendance des NM à favoriser la liaison à une surface non polaire (hydrophobe) en raison de sa faible affinité pour l'eau. La méthode développée s'applique aux NM dispersés dans une solution aqueuse ou aux poudres de NM après leur dispersion dans des solutions aqueuses, avec ou sans tensioactif.

Le rapport de l'étude de validation, conduite dans le cadre du développement de cette ligne directrice et coordonnée par le JRC, devrait être publié dans les prochaines semaines.

LD 444A « Immunotoxicité *in vitro* »

Cette Ligne directrice décrit l'application de la méthode d'essai IL-2 Luc pour évaluer les effets immunotoxiques potentiels sur une lignée cellulaire lymphoblastique. Elle permet une mesure quantitative de l'induction du gène de la luciférase en détectant la luminescence émanant de substrats bien établis produisant la luciférase, agissant comme indicateur de l'activité de IL-2, IFN- γ et GAPDH dans les cellules exposées.

La méthode n'a pas pour objectif d'être utilisée seule mais doit s'inscrire dans une approche intégrée pour déterminer le potentiel immunotoxique des produits chimiques.

Lors de la réunion des coordinateurs nationaux (WNT), les modalités d'évaluation des données ont été longuement débattues. Une consultation post-réunion du groupe d'experts a donc été demandée sur le texte révisé proposé. Le Japon a fourni des figures supplémentaires pour mieux illustrer les critères d'évaluation des données. Le texte a été approuvé avec quelques modifications mineures et soumis à nouveau au WNT pour approbation par procédure écrite.

LIGNES DIRECTRICES RÉVISÉES

LD 125 « Taille des particules et distribution granulométrique des nanomatériaux »

La révision a concerné l'ajout d'une référence pour la règle de dénombrement des particules car le JRC et le BAM ont publié en 2022 un document précisant les différences, les avantages et les inconvénients des diverses approches existantes.

LD 218 « Essai de toxicité sur les chironomes dans un système eau-sédiment chargé » et LD 219 « Essai de toxicité sur les chironomes dans un système eau chargée-sédiment »

Il s'agissait de compléter les versions actuelles de ces deux lignes directrices en ce qui concerne principalement les exigences analytiques, l'évaluation d'endpoints complémentaires, la prise en compte d'un protocole par dopage de la nourriture et la révision des analyses statistiques.

LD 240 (Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération chez le médaka (MEOGRT))

La révision de la ligne directrice 240 avait pour objectif d'actualiser la section relative à l'analyse statistique et de compléter le texte sur les aspects suivants : critères d'évaluation clés (par exemple, heure de la première ponte, œuf fertiles), ajout des informations sur les souches qui ont satisfait aux critères de validité.

LD 316 « Phototransformation de produits chimiques dans l'eau – Photolyse directe »

La formule de calcul de la constante de vitesse de photolyse directe maximale a été corrigée dans la version publiée ce mois-ci.

LD 442C « Sensibilisation cutanée *in chemico* »

La révision a consisté à corriger le numéro CAS et le potentiel sensibilisant du diphenylcyclopropénone.

LD 456 « Essai de stéroïdogénèse H295R »

Les modifications suivantes ont été apportées :

- Réorganisation de la section 5 sur le contrôle qualité et la section 6 sur la procédure d'exposition afin d'en simplifier la lecture.
- Correction de la procédure de caractérisation des résultats positifs, négatifs et équivoques.
- Révision de la section 7.2 afin de rendre plus clair que le facteur 1,5 pour l'identification de substances positives s'applique à la fois à l'induction (augmentation) et à l'inhibition (diminution) des concentrations hormonales.

LD 458 « Annexe E (Essai de transactivation pour la détection d'effets androgéniques utilisant la lignée cellulaire humaine 22Rv1/MMTV_GR-KO) »

Il a été précisé dans la ligne directrice (tableau B.1 de l'annexe B et paragraphe 12 de l'annexe E) comment acquérir la lignée cellulaire.

LD 487 « Essai *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères »

Les instructions relatives à l'estimation de la cytotoxicité, qui joue un rôle principal lors de la sélection de la concentration à tester la plus élevée (paragraphe 29), ont été corrigées dans la version publiée ce mois-ci.

LD 497 « Approches définies pour la sensibilisation cutanée »

La révision a consisté uniquement à corriger une erreur typographique dans l'annexe 3 à la page 52.

Lignes directrices sur les dangers oculaires

Une phrase a été ajoutée dans toutes les lignes directrices sur les dangers oculaires afin de notifier l'adoption récente de la LD 467 sur les approches définies pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire ainsi que la LD 492B sur la méthode d'essai RHCE (épithélium cornéen humain reconstitué).

LD 498 « Phototoxicité *in vitro* - Essai sur épiderme humain reconstitué »

Il s'agissait d'une révision mineure : remplacement du terme "solvant" par "véhicule" dans l'ensemble du document ainsi qu'une correction des noms et numéros CAS des substances chimiques de référence.

AUTRES DOCUMENTS APPROUVES

Document guide relatif au test de dépistage des anti-androgènes sur Medaka juvéniles (JMASA)

Ce document guide décrit un essai de dépistage *in vivo* de 28 jours permettant d'identifier le potentiel de perturbation endocrinienne des produits chimiques (activité anti-androgène et également androgène) chez les poissons en utilisant le medaka japonais (minami) (*Oryzias latipes*).

Le document guide décrivant le protocole de l'essai ainsi que le rapport de l'étude de validation associés ont été adoptés lors de la réunion.

Etat de l'art sur l'inclusion d'effets liés à la thyroïde dans les lignes directrices existantes relatives aux essais poissons

Le document était présenté en vue de son adoption après de nombreux échanges au sein du groupe d'experts et commentaires lors de la consultation publique.

Il a été précisé qu'à ce stade seul *Danio rerio* était considéré comme espèce pertinente. Des SPSFs (formulaires d'inscription de nouveaux sujets) devraient être proposés rapidement au WNT pour réviser les lignes directrices relatives aux essais poissons et intégrer des endpoints complémentaires sur la base des conclusions de ce document.

Mise à jour des standards de performance pour la méthode de caractérisation du danger oculaire basée sur l'épithélium cornéen humain reconstitué

La France a intégré dans le document guide 216 les standards de performance pour la méthode « time to toxicity », méthode de référence validée et basée sur l'épithélium cornéen humain reconstitué *in vitro* (RHCE) pour la LD 492B. Cette mise à jour permet désormais d'évaluer des méthodes similaires ou modifiées proposées à la méthode « Time-to-toxicity », adoptée en 2022.

Etude de validation et revue par les pairs de l'essai EpiSensA pour la sensibilisation cutanée

L'essai EpiSensA a été proposé par le Japon comme méthode alternative pour la caractérisation *in vitro* de la sensibilisation cutanée. Cette approche cible l'événement clé 2 (KE2) de l'AOP sur la sensibilisation cutanée se produisant dans les kératinocytes pour donner lieu à des réponses inflammatoires ainsi que l'expression de gènes associés à des voies de signalisation cellulaire spécifiques telles que la voie des éléments de réponse antioxydants/électrophiles (ARE).

L'étude de validation et la revue par les pairs ont été approuvées par les Coordinateurs Nationaux. Du fait de la disponibilité du modèle cellulaire LabCyte uniquement au Japon, la France a insisté sur une mise à disposition précoce de standards de performance. Cette sollicitation, réitérée à plusieurs reprises, a été prise en compte par les porteurs du projet qui devraient soumettre un SPSF en novembre prochain.

→ Nouveaux sujets intégrés dans le programme de travail

Treize nouveaux projets, dont le titre et les pays leaders sont reportés dans le tableau suivant, ont été soumis à l'approbation des coordinateurs nationaux lors de la réunion annuelle¹.

#Projet	Titre	Pays
1	Avian ovo screening assay	JP/FR
2	Revision of TG 239 on Water-Sediment <i>Myriophyllum spicatum</i> Toxicity Test	GER
3	Revision of the Guidance Document 122 on the Determination of the Toxicity of a Test Chemical to the Dung Beetle <i>Aphodius constans</i>	GER
4	New Defined Approach on the Eye Hazard Identification for Solids	FR
5	Revision of TG 442D: Proposal for α -Sens® as FBS-free test system for detecting Key Event 2 (ARE-Nrf2 activation) of skin sensitization	JP
6	DRP to facilitate the Development of Test Methods to Predict the Respiratory Sensitization Potential of Substances	NL, AT, USA, LUX, ICAPO
7	New TG on a Stably transfected human retinoic acid receptors hRARs transcriptional activation assay for detection of agonistic and antagonist activity of chemicals towards hRARs	FR, SE
8	New TG on the <i>in vitro</i> γ H2AX/phospho-Histone H3 assay, a multiplexed biomarker approach that provides genotoxic mode of action information	FR, GER
9	Revision of TG 493 ((Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) <i>In Vitro</i> Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity): revision of performance and acceptability criteria to make it realistic	JP, UK
10	Revision of Guidance Document 34 on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment	EC/JRC
11	New Guidance Document on "Efficacy of pressurized aerosols for control of flying and crawling insects"	GER
12	Corrections to existing Test Guidelines 125, 316, 442C, 487, 497	OCDE
13	Deletion of the LUMI protocol from the PBTG 455	UK

Le projet n°12 avait pour objet d'officialiser les révisions mineures de ces cinq lignes directrices dans le programme de travail. Les révisions ont été conduites en parallèle et les lignes directrices révisées viennent d'être publiées.

Le projet "Revision of TG 497 for the inclusion of the expert-based Bayesian Network Defined Approach for skin sensitisation (eBN-DASS)", initialement proposé par la France, a été retiré des propositions du fait des réticences majeures exprimées par plusieurs pays quant à la pertinence à court terme d'une révision de la TG 497 sur la base d'une approche encore à l'étude.

¹ Pour plus de détails sur le contenu des projets, se référer à la lettre d'information de décembre 2022.

Qualité des eaux de surface et perturbation endocrinienne.

Les approches actuelles réglementaires et d'analyse de la qualité de l'eau de surface présentent plusieurs limites. Notamment, les effets à faible dose et les effets se manifestant à des doses inférieures aux limites de détection représentent des problèmes majeurs. Afin de dresser un bilan sur ces enjeux, l'OCDE publiera en septembre 2023 une étude sur la caractérisation des perturbateurs endocriniens dans les eaux de surface. Cette étude recommandera l'utilisation de nouvelles méthodes d'analyse de la qualité de l'eau tout en examinant les obstacles à l'adoption de ces nouvelles approches et en proposant plusieurs options visant à en accélérer la diffusion.

Plan de travail pour l'élaboration de protocoles d'essais de pesticides pour les pollinisateurs

La DG santé a présenté un état des lieux des besoins méthodologiques pour caractériser les effets des pesticides sur les pollinisateurs. Cette initiative s'inscrit dans le cadre de la « révision de l'initiative européenne sur les pollinisateurs – Un nouveau pacte en faveur des pollinisateurs »². L'objectif est de mettre en place d'ici 2025, en collaboration avec les États Membres, un plan de travail pour développer et valider des méthodes d'essai supplémentaires pour déterminer la toxicité des pesticides pour les pollinisateurs, y compris les pollinisateurs sauvages. Ce plan de travail tiendra compte des espèces indicatrices qui doivent être testées et inclura les effets sublétaux et chroniques des pesticides. Il comprendra un soutien à la reconnaissance internationale de ces méthodes par le biais de nouvelles lignes directrices d'essai de l'OCDE. Une première méthode est disponible, développée sur la base des activités de l'ICPPR. Elle concerne la détermination des effets chroniques des pesticides sur les bourdons adultes dans des conditions de laboratoire standardisées. La DG Santé a fait un appel aux Coordinateurs Nationaux pour prendre en charge le développement de la ligne directrice associée.

Révision du document guide 54 : « Current approaches in the statistical analysis of ecotoxicity data: A guidance to application »

Ce document, publié en 2006, décrit les méthodes statistiques utilisées pour l'analyse des données des tests d'écotoxicité normalisés. Il se concentre sur les méthodes statistiques pour obtenir des estimations statistiques des paramètres classiques : CEx (CLx), NOEC, ... Toutefois, depuis la publication du document, de nouvelles méthodes d'essais ont été publiées nécessitant la mise en œuvre d'approches statistiques différentes et non couvertes par ce guide. Par ailleurs, quelques erreurs, ont été identifiées.

L'Allemagne envisage de déposer un SPSF en novembre de cette année pour initier la révision de ce guide et intégrer les nouvelles approches statistiques appliquées dans les LD récemment publiées dans la section 2 : effets sur les systèmes biologiques. Celle-ci devrait être réalisée conjointement avec l'ISO/TC 147/SC 5 (Qualité de l'eau – Méthodes biologiques) qui avait publié une version similaire du guide sous la référence ISO/TS 20281 ; la révision ayant été actée lors de la réunion de l'ISO/TC 147 en avril 2023.

Développement d'un protocole d'essai utilisant des champignons mycorhiziens arbusculaires pour l'évaluation des risques environnementaux

L'Allemagne a présenté les travaux de développement d'un protocole de test utilisant des champignons mycorhiziens arbusculaires et qui inclut les phases pré-symbiotiques et symbiotiques pour l'évaluation des risques environnementaux des substances chimiques. Ces travaux, entrepris dans le cadre du projet ERAMYC, sont assurés par l'Université de Coimbra (Portugal) avec le support de l'UBA. Après le développement d'un premier protocole sur la base d'une analyse de la littérature scientifique, un essai circulaire devrait être organisé au cours du second semestre pour évaluer le protocole proposé. L'Allemagne envisage de soumettre un SPSF de développement d'une ligne directrice au mois de novembre.

² <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52023DC0035&qid=1680186354910>

Intérêt de la Corée pour l'intégration d'essais basés sur des organoïdes au sein du TGP

La délégation du ministère coréen en charge de l'évaluation des produits alimentaires et médicamenteux a présenté un système de test (mis à point³ par le « Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology », KRIBB) pour la caractérisation de l'hépatotoxicité basée sur des organoïdes.

Une évaluation de l'hépatotoxicité par le biais d'organoïdes se positionne comme une alternative intéressante dans un contexte d'investigations toxicologiques caractérisé par une absence de modèles particulièrement fiables. En effet, les modèles *in vivo* classiques ont des limites en termes d'extrapolation inter-espèces et les cultures cellulaires sont caractérisées par une faible activité métabolique.

Les organoïdes hépatiques du KRIBB peuvent être produits et mis à disposition sur une grande échelle grâce à une procédure de congélation et décongélation fiable et les travaux sur ce sujet ont mis en évidence plusieurs caractéristiques biologiques dignes d'attention :

- Les organoïdes hépatiques ne se distinguent pas morphologiquement des organoïdes épithéliaux dérivés du tissu hépatique adulte et présentent un auto-renouvellement.
- Leurs caractéristiques moléculaires se rapprochent de celles du tissu hépatique, lorsque ces caractéristiques sont absentes dans les hépatocytes différenciés en culture cellulaire 2D.
- Ils présentent une production de protéines sériques, un métabolisme pertinent, et des réponses régénératives et inflammatoires. Les organoïdes ont présenté des réponses toxiques significatives à des concentrations cliniquement pertinentes de médicaments qui avaient été retirés du marché pour cause d'hépatotoxicité et ont récapitulé des phénotypes de maladies humaines telles que la stéatose hépatique.
- La détection d'effets hépatotoxiques par les organoïdes est caractérisée par une précision d'environ 80% avec une capacité prononcée à limiter le nombre de faux positifs.

Compte tenu de la nouveauté de l'approche au sein du programme sur les lignes directrices, la France et les Etats-Unis ont suggéré à la Corée de commencer par un état de l'art sur ce sujet afin de mieux préparer le terrain pour le développement ultérieur d'une ligne directrice.

Création du groupe consultatif sur les sciences émergentes dans l'évaluation des produits chimiques

Le WNT a approuvé la mise en place d'un nouveau groupe consultatif sur les sciences émergentes dans l'évaluation des produits chimiques (ESCA) qui remplacera l'EAGMST afin de garantir une continuité du programme sur les AOP, tout en ouvrant son activité à d'autres sujets pertinents et intéressants à la fois pour le WNT (groupe de travail des coordinateurs nationaux du programme sur les lignes directrices) et le WPHA (groupe de travail sur l'évaluation du danger). Les nominations dans ce nouveau groupe ont eu lieu récemment. L'ESCA est composé de personnes ayant une large expertise dans le domaine des technologies émergentes en (éco)toxicologie et dans le domaine des AOP.

Cette transition est censée positionner le nouveau groupe en association plus étroite avec les travaux du WNT et du WPHA au nom de l'intérêt commun, d'accélérer les applications réglementaires des technologies émergentes.

L'ESCA élaborera des propositions de projets sur des questions émergentes. Ces propositions, élaborées soit en réponse à une demande du WNT ou WPHA, soit à l'initiative de l'ESCA, seront soumises au groupe de travail le plus compétent pour examen et acceptation.

Le mandat discuté au cours de la réunion a également été soumis à la WPHA lors de sa réunion fin juin 2023 pour adoption.

Extrapolation *in vitro* / *in vivo* (IVIVE)

L'un des principaux problèmes liés à l'utilisation d'approches *in vitro* est de savoir comment relier les concentrations des substances chimiques qui induisent des effets *in vitro* avec les niveaux d'exposition *in vivo* pouvant entraîner des effets néfastes chez l'homme ou l'animal.

Le lien entre ces deux niveaux d'organisation biologique est établi grâce à l'extrapolation quantitative *in vitro/in vivo* (IVIVE),

³ Les organoïdes peuvent être vus comme une version miniaturisée d'un organe dont ils préservent son anatomie caractéristique. Ils peuvent être mis en place grâce aux propriétés biologiques des cellules souches embryonnaires ou de cellules souches pluripotentes induites.

Dans ce contexte, la modélisation pharmacocinétique (ou toxicocinétique) basée sur la physiologie (acronyme : PBPK ou PBTK) est un outil efficace pour effectuer une extrapolation quantitative de l'*in vitro* à l'*in vivo* (QIVIVE). En effet, la structure de ces modèles schématise les processus physiologiques grâce à la prise en compte de paramètres physicochimiques et physiologiques afin de prédire l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion *in vivo*. De façon plus spécifique, la modélisation PBPK peut être utilisée pour prédire l'exposition *in vivo* qui produirait des concentrations chimiques dans les tissus d'intérêt équivalentes aux concentrations auxquelles des effets ont été observés lors d'essais *in vitro*.

Compte tenu de l'importance de cette approche d'extrapolation, l'OCDE a promu l'élaboration d'un tableau reprenant tous les essais DNT, les stades de développement et les durées d'exposition correspondants, ainsi que le modèle PBPK recommandés accompagnés par des informations sur leur structure et calibration.

Résultats de l'étude rétrospective sur les résultats notifiés à l'ECHA dans le cadre de l'application de l'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (EOGRTS)

L'EOGRTS est devenue une exigence d'information de REACH en 2015 et, à ce jour environ 350 EOGRTS ont été demandées par l'ECHA. L'ECHA a présenté une étude rétrospective réalisée en collaboration avec l'EFSA et plusieurs autres pays⁴ sur les résultats qui ont été notifiés.

L'objectif de cette étude⁵ était d'évaluer comment la ligne directrice 443 et le document guide 151 associé pourraient être mis à jour pour améliorer la réalisation et analyse de l'EOGRTS. Ses résultats peuvent être ainsi succinctement résumés :

- L'EOGRTS est efficace pour identifier les substances présentant une toxicité pour la reproduction ;
- Environ 30 % des EOGRTS considérés ont montré des effets néfastes évidents sur la fonction sexuelle et la fertilité et/ou le développement ;
- Des axes d'améliorations ont été constatés en ce qui concerne la compétence, la conduite (méthodologies), l'analyse des données et l'établissement de rapports (en particulier pour les effets endocriniens) ;
- La gestion des cohortes pour la toxicité neurodéveloppementale (DNT) et immuno-développementale (DIT) semblent être particulièrement exigeantes en termes de compétence ;
- Vingt pour cent des études n'ont pas utilisé des niveaux de dose adéquats pour répondre aux exigences de la réglementation européenne. Ces études n'ont pas permis d'appréhender le danger de façon satisfaisante.

À la suite de ces constats, le groupe de travail ayant participé à l'étude propose de ne pas réviser la LD 443 et le DG 151 pour les aspects liés à la sélection des doses car ils sont propres à chaque contexte réglementaire.

En revanche plusieurs recommandations sur les aspects suivants ont été proposées pour améliorer la méthode :

- Recommandation pour l'utilisation de la souche de rat la plus sensible ;
- Durée de l'exposition avant l'accouplement ;
- Age des animaux ;
- Cohérence des plans d'expérience pour la génération F2 avec la durée de l'exposition avant l'accouplement ;
- Analyse de la sous-population splénique/Investigations sur la maturité sexuelle/ caractérisation des hormones thyroïdiennes pour les deux sexes et pour tous les stades de vie ;
- Caractérisation éventuelle de la génération F2 ;
- Décompte des spermatozoïdes/décompte des mamelons/aréoles ;
- Transfert par lactation ;
- Mise à disposition de données historiques ;
- Une explication détaillée de la méthodologie utilisée pour le comptage des follicules ;
- Calcul de la durée moyenne de l'œstrus et définition des critères utilisés pour la catégorisation des cycles réguliers et irréguliers ;
- Pesage des organes ;

⁴ la France, le Danemark, la Finlande, La Norvège, la Suède, la Belgique, l'Espagne, l'Allemagne et les Pays-Bas

⁵ <https://echa.europa.eu/-/echa-reviews-extended-one-generation-reproductive-toxicity-studies-recommends-good-practices-1>

- Calcul des avortements post-implantation et de l'index de viabilité ;
- Caractérisation de la distance anogénitale ;
- Méthodologie utilisée pour doser l'hormone T4 et l'hormone TSH.

Un SPSF devrait être soumis au mois de novembre pour amender la ligne directrice 443 et le document guide 151 pour améliorer la prise en compte de ces aspects dans les deux documents

Utilisation de données historiques pour les témoins négatifs

Depuis 2016, les lignes directrices portant sur la toxicologie génétique *in vivo* ont été harmonisées pour inclure trois types d'analyses distinctes : 1) Une comparaison par paires des réponses du groupe exposé par rapport au contrôle négatif, 2) La caractérisation de relations dose-réponse et 3) Une comparaison des résultats de l'étude avec une distribution de contrôle historique négative

L'expérience a cependant montré que les études de génotoxicité ne fournissent pas suffisamment d'informations sur la récolte de données historiques et que, plus généralement, il y a un besoin de plus d'instructions et explications sur les deux derniers points évoqués au paragraphe précédent.

En 2002 l'«International Workshop on Genotoxicity Testing» (IWGT) a étudié ces problématiques et publié, en 2023, un rapport⁶ portant sur plusieurs approches visées à l'évaluation de données historiques. Sur la base de ce rapport, les Etats-Unis souhaitent proposer un projet (automne 2023) pour réviser l'ensemble des paragraphes portant sur l'évaluation des résultats au sein des lignes directrices. Dans le cadre de cette révision, l'accent sera mis sur des préconisations pour une plus grande flexibilité lors de l'évaluation du troisième critère, en soulignant que celui-ci n'est approprié que lorsque les données historiques sont de bonne qualité. La mise à jour et qualification d'ensembles de données de contrôle historiques complètera le travail envisagé.

Révision du document guide 34 : « Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment »

Depuis sa publication en 2005, le document d'orientation 34 (GD 34) est une référence de primordiale importance pour la structuration de la validation et acceptation internationale des méthodes d'essai pour l'évaluation. Cependant, les sciences (éco)toxicologiques ont énormément évolué depuis le moment où les principes décrits dans le GD 34 ont été préconisés (principes convenus lors d'un séminaire de l'OCDE tenu en 1996).

Si les principes fondamentaux de la validation énoncés dans le document GD 34 sont toujours valables aujourd'hui (évaluation de la définition, de la fiabilité, de la pertinence et de l'applicabilité des essais), plusieurs aspects liés au processus de validation ne reflètent pas les possibilités offertes par les progrès technologiques.

En effet, il est largement reconnu que les processus utilisés au cours des dernières décennies pour la validation et l'acceptation internationale doivent être mis à jour afin d'encourager l'adoption en temps utile de nouvelles méthodes d'essai. Afin de pouvoir mettre à disposition de toutes les parties prenantes le JRC a proposé un projet de révision du GD 34 qui, a été intégré au programme de travail sur les lignes directrices en avril 2023.

La révision proposée comprendra les recommandations issues de séminaire de l'OCDE sur les technologies émergentes ayant eu lieu en décembre 2022 et de l'expérience pratique recueillie au cours de la dernière décennie. En particulier, les points principaux suivants, seront examinés lors de l'actualisation du document :

- La validation des approches définies
- La validation technique (c'est-à-dire la caractérisation technique, y compris la pertinence biologique, mais à l'exclusion de la pertinence réglementaire et de la précision par rapport à un critère d'effet spécifique) ;
- L'acceptation des méthodes/approches qui ne sont pas autonomes et/ou pour lesquelles l'application réglementaire n'est pas encore claire ;
- Réviser les termes et les définitions inclus dans le document et ajouter les concepts manquants tels que les approches définies et les IATA ;
- Informations sur la manière de caractériser les incertitudes d'une IATA sur la base des caractéristiques de ses composants ;

⁶ Dertinger et. al.; (TBD 2023) Assessing the Quality and Making Appropriate Use of Historical Negative Control Data: A Report of the International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT)

- Évaluation de la pertinence d'un essai et de son adéquation réglementaire ;
- Le rôle d'une comparaison avec les données obtenue *in vivo* par rapport à la compréhension mécaniste/biologique et à la cohérence « externe » d'un essai (c'est-à-dire le niveau de concordance entre différentes approches portant sur le même critère d'évaluation) ;
- L'élaboration de critères permettant d'évaluer : a) l'état de maturité opérationnelle (readiness) des méthodes d'essai, b) l'examen par les pairs c) une auto-évaluation par les développeurs de méthodes ;
- Critères de parcimonie pour les NAMs visés à caractériser le niveau minimum de complexité requis pour générer des prédictions qui représentent fidèlement le monde réel ;
- Sélection raisonnée de produits chimiques pour les différentes phases d'une étude de validation (formation, transférabilité, évaluation de la reproductibilité, critères de performance) ;
- L'organisation d'essais circulaires pour évaluer la validité des méthodes d'essai ;
- La caractérisation d'étapes critiques au sein d'un protocole d'essai et la compréhension de leur contribution à la variabilité totale du résultat final ;
- Intégrité et transparence des données dans les études de validation : application de l'assurance qualité, des BPL et/ou des préconisations du GIVIMP (Guidance Document on Good *In Vitro* Method Practices) ;
 - Les enjeux de la propriété intellectuelle : mise en perspective du document guide 298 sur les bonnes pratiques en matière de disponibilité/distribution d'éléments protégés dans les lignes directrices ;
 - Le rôle des standards de performance au sein des lignes directrices.

Une attention particulière sera apportée au suivi de ces travaux du fait de leur importance dans le développement des modalités de validation des NAMS (dont les approches définies et IATA) en complément des lignes directrices sur les méthodes d'essai.

Les experts qui rejoindront le groupe de travail ont été nommés fin juin et leur première réunion est prévue pour la rentrée. Afin de renforcer le dialogue entre toutes les parties prenantes concernées par cette mise à jour, en décembre 2023, l'OCDE organisera un séminaire à l'attention des Coordinateurs Nationaux et autres parties prenantes concernées par les NAMs sur le sujet de la validation. Cet événement permettra de comprendre les besoins, les motivations et les difficultés associées à la validation et comment la communauté composée par toutes les parties prenantes pourra harmoniser et coordonner ses efforts pour répondre à ces besoins.

→ Consultations publiques en cours

Draft new Test Guideline for a new *Hyalella azteca* Bioconcentration Test (HYBIT) : date limite de réponse 12 septembre.

→ Appel à experts

Un appel à experts est lancé jusqu'à la fin du mois d'août pour :

- La révision des deux documents suivants de la section 2 :
 - o Water – sediment *Myriophyllum spicatum* toxicity test (OECD TG 239) ;
 - o Guidance Document 122 on the Determination of the Toxicity of a Test Chemical to the Dung Beetle *Aphodius Constans* ;

Le renforcement du groupe d'experts sur la sensibilisation respiratoire.

→ Modalités de soumission des nouveaux projets

Afin d'assurer un suivi compatible avec les échéances annuelles du programme de travail des lignes directrices, les Coordinateurs Nationaux vous rappellent qu'avant la soumission d'un nouveau projet il est essentiel de porter à leur attention les tenants et aboutissants de ce dernier avant la mi-juillet de l'année civile. Le respect de cette échéance permettra d'évaluer l'état d'avancement de la proposition et de planifier de façon raisonnée l'écriture d'un SPSF, si le projet est jugé comme suffisamment mature.

Il est en effet important d'élaborer un document suffisamment robuste, précis et autoporteur qui puisse satisfaire à l'examen critique des Coordinateurs Nationaux des autres Pays Membres et de leurs experts consultés. Par ailleurs, il convient également de bien positionner la proposition au regard des exigences réglementaires.

→ Personnes-contacts

Vos interlocuteurs sont les suivants :

- Activités en lien avec l'évaluation des effets sur la santé (section 4) :
Enrico MOMBELLI (enrico.mombelli@ineris.fr, 03 44 61 81 44),
- Activités en lien avec les autres domaines (section 1 : propriétés physico-chimiques ; section 2 : Effets sur les systèmes biologiques ; section 3 : Dégradation et accumulation ; section 5 : Autres lignes directrices) :
Pascal PANDARD (pascal.pandard@ineris.fr, 03 44 55 67 19).