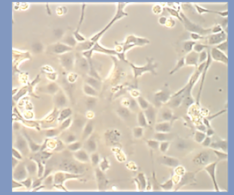
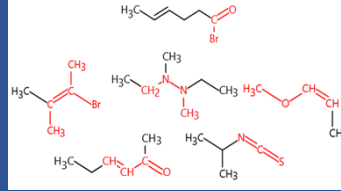
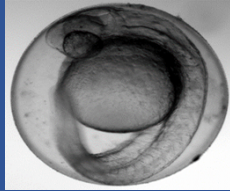
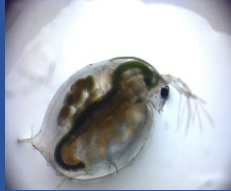


## LES INFORMATIONS DE LA COORDINATION NATIONALE POUR LES LIGNES DIRECTRICES DE L'OCDE



JUILLET 2024

Ineris - 227299 - 2798778 - v.1.0

### Éditorial

Cette lettre d'information reprend les principales décisions prises lors de la réunion annuelle des Coordinateurs Nationaux (WNT 36, 16 – 19 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. Toutes les lignes directrices (nouvelles et révisées) détaillées dans les paragraphes suivants viennent d'être publiées par l'OCDE le 25 juin à l'adresse suivante : <https://www.oecd.org/fr/themes/securite-des-produits-chimiques-et-biosecurite.html>.

Les Coordinateurs Nationaux attirent votre attention sur les points suivants :

- La nécessité pour les experts nommés, de compléter le formulaire lors de chaque participation à un groupe de travail pour tenir informée la Coordination Nationale ;
- L'importance du respect des échéances pour la soumission des nouvelles propositions (avec cette année, un dépôt anticipé) ;
- La modification du site internet de l'OCDE. Les modalités de mise à disposition des lignes directrices dans E-library vont évoluer. Un nouveau système de gestion des contenus de l'OCDE est accessible depuis le début juillet. Le nouveau système devrait permettre un meilleur usage des balises (mots-clés).

### → Publication des nouveaux documents

#### NOUVELLES LIGNES DIRECTRICES

##### Essai rapide de mesure de l'activité oestrogène *in vivo* (REACTIV)

Le test REACTIV se base sur l'utilisation d'un médaka transgénique choriogénin-GFP. Le test vise à évaluer les substances qui peuvent potentiellement agir sur la signalisation oestrogénique au niveau hépatique. Ce projet a été porté conjointement par le Royaume-Uni, la France et le Japon et a été inscrit officiellement dans le programme de travail des lignes directrices en avril 2020.

Le projet de ligne directrice et le rapport de validation ont été adoptés sans difficultés particulières au cours de la réunion des Coordinateurs Nationaux. Quelques précisions sur les aspects statistiques et des modifications mineures dans les définitions de l'annexe 1 ont été apportées au cours de la réunion. La ligne directrice a été publiée le 25 juin 2024 sous le N° 252.

##### Essai de dépistage à court terme pour détecter les agonistes des hormones juvéniles chez *Daphnia magna*

Il s'agit d'une méthode simplifiée et optimisée d'évaluation du sex-ratio des jeunes produits par rapport à la mesure proposée dans la ligne directrice 211 « *Daphnia magna*, essai de reproduction » (annexe 7). Des daphnies femelles âgées de 10 à 17 jours sont sélectionnées après leur première ponte et exposées à la substance. Le nombre de

juvéniles et le sex-ratio sont mesurés sur cette deuxième ponte, identifiée comme la plus sensible à une éventuelle apparition de mâles. L'ensemble des derniers commentaires français de clarification du protocole (techniques et éditoriaux) ont été pris en compte dans la version de la ligne directrice publiée le 25 juin 2024 sous le N° 253.

### **Essai de bioconcentration chez *Hyalella azteca* (HYBIT)**

Cet essai a pour objectif de caractériser le potentiel de bioconcentration des substances chimiques chez l'amphipode *Hyalella azteca* en flux continu ou en conditions semi-statiques. Ce projet a été porté conjointement par l'Allemagne et la France et a été inscrit officiellement dans le programme de travail des lignes directrices en avril 2019. Il s'agit du premier essai utilisant un invertébré pour mesurer la bioconcentration dans les milieux aquatiques.

Un nombre important de commentaires a été émis lors de la seconde phase de consultation publique sur ce projet. Les réponses apportées et les modifications effectuées au projet de ligne directrice et au rapport de validation ont conduit à l'adoption de ces deux documents sans difficultés particulières au cours de la réunion. La ligne directrice a été publiée sous le N° 321 dans la section 3 (Devenir et comportement dans l'environnement).

ICAPO a demandé que les autorités développent un guide sur l'utilisation de cet essai dans un cadre réglementaire car, à ce stade, il n'existe pas encore de comparaison exhaustive avec la LD 305 « Bioaccumulation chez le poisson » en dehors des travaux du Fraunhofer IME.

## **LIGNES DIRECTRICES RÉVISÉES**

### **LD 442D « Sensibilisation cutanée *in vitro* »**

Le Japon a proposé l'inclusion de la méthode d'essai EpiSensA dans la ligne directrice N° 442D. Cette ligne directrice regroupe les essais caractérisant l'activation des kératinocytes (avec KeratinoSens et LuSens). L'essai permet d'évaluer le danger de sensibilisation cutanée grâce à une caractérisation *in vitro* de l'événement clé relatif à l'activation des kératinocytes. De façon plus précise, cet essai quantifie les changements dans l'expression des gènes associés avec l'activation des kératinocytes dans des modèles d'épiderme humain reconstruit. Il peut être utilisé pour tester des produits chimiques solubles ou des produits chimiques qui forment une dispersion stable dans un véhicule approprié. L'approbation de la ligne directrice révisée a été accompagnée par l'adoption de standards de performance pour l'incorporation ultérieure de méthodes « me-too » avec une technologie similaire à EpiSensA.

### **LD 467 « Approches définies pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire »**

La ligne directrice N° 467 révisée intégrera dorénavant une nouvelle approche définie applicable aux solides à côté des deux approches définies pour les liquides non-surfactants déjà prises en compte dans le cadre de cette ligne directrice. Cette mise à jour avait été proposée par la France en 2023 et elle se base sur une intégration de données pouvant être obtenues grâce à l'application des lignes directrices N° 492 (méthode d'essai sur épithélium cornéen humain reconstitué) et N° 437 (opacité et perméabilité de la cornée bovine). La ligne directrice et le document support à l'intégration de cette nouvelle approche définie ont été adoptés par les Coordinateurs Nationaux sans modifications au cours de la réunion.

### **LD 496 « Méthode d'essai macro-moléculaire *in vitro* pour l'identification de produits chimiques provoquant des lésions oculaires graves et les produits chimiques ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésions oculaires graves »**

Ce projet avait pour objectif d'intégrer la méthode d'essai d'irritation oculaire OptiSafe™ dans la ligne directrice de l'OCDE N° 496. OptiSafe™ est une méthode biochimique acellulaire qui se base sur l'application d'une substance d'essai sur une matrice macromoléculaire et sur une caractérisation des altérations causées aux macromolécules la composant. Cette caractérisation permet ensuite d'évaluer le potentiel d'irritation oculaire des substances chimiques. OptiSafe™ est applicable aux liquides et aux solides. Le projet de ligne directrice révisée ainsi que le projet de document d'évaluation par les pairs ont été adoptés par les Coordinateurs Nationaux sans modification au cours de la réunion.

## **LIGNES DIRECTRICES CORRIGÉES**

### **LD 403 « Toxicité aiguë par inhalation »**

La correction mineure apportée donne la possibilité d'orienter les études vers des alternatives appropriées à la LD 403, plus raffinées et qui raccourcissent la durée de l'essai tout en utilisant moins d'animaux (conformément aux lignes directrices 433 et 436). Le texte suivant a été ajouté :

La Ligne directrice 403 ne devrait être utilisée qu'en dernier recours après avoir étudié toutes les informations existantes (y compris les études *in vitro*, *in chemico*, *in silico*). Si un test *in vivo* est requis, il est préférable d'utiliser une méthode alternative utilisant moins d'animaux et des mesures d'effets plus raffinées (LD 433 et LD 436). Il y a des cas où la LD 403 peut malgré tout s'avérer nécessaire pour certaines autorités réglementaires. Il faut noter que les données générées dans des versions précédentes de cette ligne directrice restent tout à fait valables.

#### **LD 442B « Sensibilisation cutanée - Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques : BrdU- ELISA »**

Le paragraphe 22 a été mis à jour afin de rendre plus clair le texte décrivant le choix des doses car la rédaction actuelle : « la dose inférieure suivante dans la série de concentrations de pré-screening qui n'induit pas de toxicité systémique ou d'irritation cutanée localisée » a parfois été interprétée comme la dose inférieure à celle qui n'a pas provoqué d'effet indésirable.

Par exemple, si la série de concentrations dans l'étude préliminaire est de 5, 10, 25, 50, 100 % et que la toxicité systémique est observée à 100 %, la dose la plus élevée dans l'étude principale doit être de 50 %, et non la dose immédiatement inférieure de 25 %.

La « dose inférieure suivante » a donc été remplacée par la « plus forte dose utilisée » dans le paragraphe 22.

#### **LD 442 C « Sensibilisation cutanée *in chemico* »**

La proposition de correction initiale concernait la correction d'une référence erronée dans la ligne directrice. Celle-ci est citée dans l'essai DPRA comme référence 13 et dans l'essai ADRA comme référence 24. Cette référence donne un exemple d'utilisation de l'approche gravimétrique pour des mélanges de composition inconnue mais dont on sait qu'ils contiennent une classe chimique dont la masse moléculaire typique est nettement supérieure à la masse moléculaire par défaut de 200 g/mol prise en compte dans la LD.

De plus, l'introduction générale et l'appendice 1 (essai DPRA) ont été modifiées pour :

- Préciser que les méthodes ne sont pas interchangeables dans le cadre des approches définies (LD 497) ;
- Faire référence aux « plages de valeurs limites » qui sont déterminées à partir des données générées par lignes directrices les méthodes individuelles, mais qui sont utilisées dans le contexte de l'approche définie.

Les modifications relatives aux approches définies ont également été introduites dans les deux lignes directrices suivantes :

- **LD 442 D** « Sensibilisation cutanée *in vitro* portant sur l'événement clé relatif à l'activation des kératinocytes dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables » ;
- **LD 442E** « Essai de sensibilisation cutanée *in vitro* portant sur l'événement clé relatif à l'activation des cellules dendritiques dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables pour la sensibilisation cutanée ».

#### **LD 456 « Essai de stéroïdogénèse H295R »**

Les critères pour la qualification de résultats positifs, négatifs ou équivoques ont été rendus plus clairs grâce à une modification de la figure 3, du tableau 7 (maintenant tableau 8 suite à la correction d'une numérotation erronée) et du paragraphe 55.

#### **LD 492 « Méthode d'essai sur modèle d'épithélium cornéen humain reconstitué (echr) pour l'identification de produits chimiques ne nécessitant aucune classification ni étiquetage pour irritation oculaire ou lésions oculaires graves »**

Les corrections suivantes ont été apportées :

- Numérotation des annexes cités au paragraphe 44 (l'Annexe VII remplace l'Annexe IV) ;
- Correction des unités de mesure, des longueurs d'onde et du nom de la solution tampon dans l'Annexe II ;
- Introduction d'un diagramme montrant les critères auxquels il faut se conformer pour les vérifications expérimentales concernant une interférence colorimétrique et la réduction directe du colorant WST-1 pour la mesure de la viabilité cellulaire.

## **LD 492B « Méthode d'essai sur modèle d'épithélium cornéen humain reconstitué pour l'identification de produits chimiques dangereux pour l'œil »**

Une note de bas de page à l'annexe E a été intégrée pour fournir des informations sur la forte variabilité du test oculaire de Draize qui justifie le bas seuil de prédictivité (50%) pour la catégorie 2 au sein des lignes directrices 492B et 467 sur les approches définies pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire.

## **LD 493 « Ligne directrice axée sur la performance pour les essais *in vitro* faisant appel au récepteur d'oestrogène recombinant humain (hrER) pour la détection des substances ayant une affinité de liaison avec les récepteurs des oestrogènes »**

Les critères de performance du tableau 1 de l'annexe 2 et de l'annexe 3 ont été révisés afin d'être définis en fonction de la moyenne +/- 2 déviations standards pour chaque paramètre. Les paragraphes 9, 50 de l'annexe 2 et les paragraphes 9 et 49 de l'annexe 3 ont été modifiés en conséquence.

### **AUTRES DOCUMENTS APPROUVES**

#### **Approches intégrées de tests et d'évaluation pour la phototoxicité**

Ce document guide, proposé par le Japon en 2020, a été adopté au cours de la réunion. Les IATA intégrées se basent sur un AOP comprenant la génération de dérivés réactifs de l'oxygène. Ce nouveau document guide détaille les informations clés à considérer pour pouvoir conclure sur la phototoxicité des substances chimiques. En outre, il fournit des orientations sur l'intégration des informations existantes et/ou nouvellement générées pour aboutir à une prise de décision, y compris des décisions pouvant entraîner la réalisation d'essais supplémentaires.

#### **Mise à jour du document guide 75 « Evaluation des effets sur le développement du couvain de l'abeille mellifère (*Apis mellifera* L.) en conditions semi-champ »**

Depuis l'adoption du GD 75, les essais réalisés et leurs évaluations ont conduit à plusieurs adaptations du dispositif expérimental permettant d'améliorer la reproductibilité du test, de limiter la variabilité entre les répétitions et les études et également d'améliorer l'évaluation des paramètres de mesure liés à la performance globale des colonies d'essai. La version révisée du document guide intégrant ces améliorations a été adoptée lors de la réunion après quelques dernières modifications éditoriales.

#### **Mise à jour du document guide 263 « Approches intégrées de tests et d'évaluation pour l'irritation oculaire »**

Ce projet porté par le secrétariat de l'OCDE et intégré au programme de travail en 2023 concerne la mise à jour du document guide 263 sur les IATA pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire. L'objectif de la mise à jour était d'inclure les nouvelles lignes directrices (TG 467,492B) qui peuvent être utilisées pour prédire les trois catégories du GHS pour les dangers oculaires. La mise à jour a été coordonnée par l'OCDE et le soutien financier de l'ICAPO. Le groupe d'experts sur l'irritation oculaire a été invité à proposer les modifications nécessaires, sur la base desquelles le document guide 263 a été mis à jour.

#### **Rapport de validation de l'essai IL-2 LTT relatif à l'immunotoxicité et revue par les pairs**

Le rapport de validation et la « peer review » de l'essai IL-2 LTT (intégré au programme sur les lignes directrices en 2022) ont été adoptés par les Coordinateurs Nationaux lors de la réunion annuelle. Cet essai, proposé par le Japon, se base sur des tests utilisant les rapporteurs de la luciférase qui composent le Multi-ImmunoTox Assay (MITA). Le test IL-2 Luc LTT peut détecter les effets immunosuppresseurs des produits chimiques causés par l'effet antiméiotique qui ne peut être détecté par le test IL-2 Luc (LD 444A). La combinaison de ces deux tests permettra donc de mieux identifier les substances chimiques caractérisées par un pouvoir d'immunosuppression.

Les Coordinateurs Nationaux ont également donné leur accord pour initier la prochaine étape de ce projet (cad le développement d'une nouvelle ligne directrice) et ont indiqué que des études de cas contextualisant l'application de ce test et d'autres tests seront utiles pour mieux comprendre son utilité dans une approche intégrée.

L'Autriche a recommandé d'identifier la ligne directrice en fonction de l'événement clé abordé. La France a recommandé d'augmenter le groupe d'experts avec des pathologistes pour mieux comprendre comment les paramètres mesurés avec cette méthode *in vitro*, combinés avec d'autres sources d'informations, peuvent être rapportés aux observations *in vivo*.

## ➔ Nouveaux sujets intégrés dans le programme de travail

Vingt-sept nouveaux projets, dont le titre et les pays impliqués sont reportés dans le tableau suivant, ont été proposés pour inscription dans le programme de travail des lignes directrices :

Projet	Titre	Pays
1	Test de toxicité orale aiguë sur les abeilles maçonnes solitaires ( <i>Osmia sp.</i> )	Finlande/Suisse
2	Essai de toxicité chronique pour les abeilles solitaires ( <i>Osmia spp.</i> )	Espagne/Italie
3	Test de toxicité orale chronique (10 jours) chez le Bourdon ( <i>Bombus spp. L.</i> )	Espagne
4	Révision de la LD 309 « Minéralisation aérobie dans les eaux de surface - Essai de biodégradation par simulation »	Royaume-Uni
5	Raffinement de la LD 420 « Toxicité orale aiguë - Méthode de la dose prédéterminée » afin d'inclure les signes évidents de toxicité	Royaume-Uni
6	Révision de la LD 403 « Toxicité aiguë par inhalation »	Royaume-Uni
7	Révision de la LD 498 « Phototoxicité <i>in vitro</i> - Essai sur épiderme humain reconstitué » afin d'intégrer le modèle KeraSkinTM, comme méthode « me-too » dans la ligne directrice	Corée
8	Révision de la LD 431 « Corrosion cutanée <i>in vitro</i> : Essai sur modèle de peau humaine » pour inclure le modèle Keraskin	Corée
9	Révision de la LD 442C « Sensibilisation cutanée <i>in chemico</i> » pour inclure le test de criblage des allergènes électrophiles (EASA) comme méthode « me-too »	Etats-Unis
10	Mise à jour des LD 442C, 442D et 442E sur la sensibilisation cutanée utilisées dans le cadre de la ligne directrice 497 sur les approches définies	Secrétariat OCDE
11	Révision de la LD 442 D « Sensibilisation cutanée <i>in vitro</i> » afin d'intégrer le modèle EpiSens A	France/Japon
12	Révision de la LD 497 « Approches définies pour la sensibilisation cutanée » afin d'intégrer une approche définie basée sur des modèles de régression quantitative	Suisse/Allemagne
13	Approche intégrée en matière d'essai et d'évaluation (IATA) pour l'immunotoxicité	Japon
14	Essai de transformation cellulaire sur les cellules Bhas 42	Japon
15	Révision de la LD 487 « Essai <i>in vitro</i> de micronoyaux sur cellules de mammifères » afin de compléter les informations manquantes pour tester les nanomatériaux sur la base du document guide 359 et d'un essai circulaire complémentaire.	Royaume-Uni/ Allemagne/ France/ Norvège/ Etats-Unis/ Luxembourg
16	Etat de l'art sur l'application du séquençage de l'ADN de nouvelle génération avec correction d'erreur (ecNGS) pour l'évaluation des mutations génétiques	Etats-Unis
17	Etat de l'art sur l'application d'organoïdes à la caractérisation de l'hépatotoxicité	Corée
18	Révision de la formulation des lignes directrices relatives aux essais de génotoxicité <i>in vivo</i> « Évaluation et interprétation des résultats » et « Rapport d'essai »	Etats-Unis/ Canada
19	Révision de la LD 458 « Essai d'activation transcriptionnelle faisant intervenir le récepteur des androgènes humain transfecté de façon stable pour la détection de l'activité androgénique agoniste et antagoniste des produits chimiques » afin d'inclure un système de métabolisation (fraction S9) à l'essai de transactivation 22Rv1/MMTV_GR-KO	Corée
20	Révision de la LD 443 « Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération » et du GD 151 associé	Commission Européenne/ Danemark/ Pays-Bas
21	Révision de la LD 458 afin d'intégrer l'essai basé sur le BRET pour la détection de l'homo-dimérisation du récepteur des androgènes par des produits chimiques en utilisant des cellules HEK-293 transfectées de manière stable	Corée

Projet	Titre	Pays
22	Évaluation colorimétrique de l'activité des déiodinases de type 1 basée sur la réaction de Sandell-Kolthoff avec des microsomes humains : l'essai DIO1-SK	France/ Allemagne
23	Révision de la LD 455 « Ligne directrice axée sur la performance pour les essais <i>in vitro</i> de transactivation par transfection stable visant la détection des substances agonistes et antagonistes des récepteurs des oestrogènes » pour réviser le protocole VM7LUC	Royaume-Uni
24	Évaluation fluorimétrique de l'activité de liaison à la transthyréline basée sur le déplacement de la thyroxine marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine : Essai de liaison FITC-T4 à la TTR	Pays- Bas/France
25	Etat de l'art sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites dans le cadre des lignes directrices	Secrétariat OCDE
26	Evaluation de la toxicité, de la pathogénicité et de l'infectiosité des pesticides microbiens par voie orale, voie cutanée, par inhalation et par injection	Etats-Unis/ Canada
27	Développement d'un réseau d'AOP conduisant à la génotoxicité	Belgique/France

Après les premières évaluations et les discussions tenues au cours de la réunion des Coordinateurs Nationaux, dix-huit projets ont été intégrés au final :

- Les projets 17 et 25 ont été regroupés en un seul ;
- Les projets 6 et 10 ont été traités dans le cadre des corrections des lignes directrices à l'ordre du jour de la réunion ;
- Les projets 5, 13, 14, 19 et 21 n'ont pas été adoptés ;
- Le projet 23 est laissé en attente du retour des Etats-Unis et du Japon.

Concernant le projet 13, le WNT a conseillé au Japon d'initier les travaux par des études de cas IATA sur l'immunotoxicité pour acquérir de l'expérience en matière d'intégration de données avant d'élaborer un document d'orientation sur le sujet.

Pour le projet 14, le WNT a proposé d'organiser une consultation du groupe d'experts sur la IATA pour les cancérogènes non génotoxiques et de discuter du projet d'essai de transformation cellulaire Bhas avec l'ajout des paramètres mécanistiques et des données récentes générées pour mieux définir les grandes lignes de la future LD.

Pour le projet 19, le WNT a recommandé d'organiser en premier lieu une visioconférence avec le groupe d'experts sur la toxicocinétique afin d'échanger sur la pertinence de l'utilisation du S9 et de l'expérience acquise sur son utilisation pour simuler le métabolisme dans les essais *in vitro*. Divers groupes aux Pays-Bas, EC-JRC, ont une expérience qui peut éclairer la Corée dans ce domaine.

En ce qui concerne le projet 20, le WNT a convenu que le projet pourrait débiter par une réunion de consultation entre les coordinateurs nationaux et les CRO ayant une expérience de la réalisation de la LD 443 pour discuter des résultats inattendus et d'interprétation difficile. Cela pourrait donner lieu à l'élaboration d'un document spécifique ou à une publication scientifique. La prochaine étape du projet consistera à renforcer le groupe d'experts existant sur la toxicité pour la reproduction et le développement avec une expertise en immunotoxicité et à discuter des modifications proposées dans les LD 443 et GD 151.

Pour le projet 23, le WNT a acté, qu'à la suite des expériences supplémentaires menées au Japon pour confirmer les critères d'acceptation et des actions entreprises aux États-Unis dans le dépôt de la lignée cellulaire auprès de l'ATCC, le SPSF sera réécrit et redéposé en octobre sur la base du rapport du Japon sur les études complémentaires. Le Secrétariat proposera une téléconférence après l'été pour suivre les progrès avec le Royaume-Uni, le Japon et les États-Unis.

Pour le projet 26, le WNT a convenu d'inclure le SPSF dans le plan de travail en ajoutant un résumé des preuves et des connaissances disponibles sur la fiabilité des données ainsi que leur pertinence pour soutenir une approche d'évaluation intégrée. Le projet décrira également les liens avec d'autres documents d'orientation connexes en cours d'élaboration par le Groupe d'experts sur les biopesticides.

### **Activités du groupe d'experts sur les méthodes de perturbation de la thyroïde (Voir également la lettre d'information de février 2024)**

Ce groupe d'experts s'occupe principalement de l'évaluation du niveau de capacité opérationnelle des méthodes pour la caractérisation du métabolisme thyroïdien qui émanent de EU-NETVAL et d'un suivi d'autres actions majeures axées sur le développement de tests *in vitro* pour la thyroïde.

Les activités de ce groupe incluent aussi l'analyse d'une utilisation intégrée de ces essais lorsqu'ils sont combinés pour prédire le danger d'une perturbation thyroïdienne. Cette activité s'inscrit dans le cadre d'un partenariat avec le WPHA et les études de cas sur les IATA.

Au stade actuel, deux essais pris en compte par NETVAL sont inscrits dans le programme de travail sur les lignes directrices : FITC-T4 TTR (coanimation Pays-Bas/France) et DIO1-SK (coanimation France/Allemagne). Les études de validation pour ces deux méthodes sont coordonnées par PEPPER.

D'un point de vue général, les travaux conduits jusqu'à maintenant par le groupe d'experts ont permis de conclure que :

- Certains autres essais sont prêts pour une évaluation de la transférabilité de leurs procédures opératoires normalisées : TTR-ANSA, TYRO-IOD, GLUC-LCMS ;
- Des listes courtes composées par 2-5 substances chimiques positives et 2-5 substances chimiques négatives sont recommandées pour l'évaluation de la transférabilité ;
- Certains essais nécessitent une amélioration de la conception et/ou des procédures opératoires normalisées.

### **Projet de lignes directrice sur la libération d'ions métalliques**

Ce projet vise à élaborer une ligne directrice pour la détermination des rejets de métaux/métalloïdes à l'aide d'un simple liquide gastrique simulé (0,032 M). Le Secrétariat a présenté brièvement le document de l'ordre du jour qui récapitule le travail accompli dans le cadre du projet au cours des quatre dernières années. Deux cycles de commentaires du WNT ont été organisés en février 2021 et en décembre 2021. Bien que des progrès aient été réalisés au cours des deux premières années, les discussions depuis mai 2022 ont abouti à une impasse. Les annexes du document préparé par le Canada/Royaume-Uni (annexe A) et le Centre commun de recherche de la Commission européenne (annexe B) reflètent des positions significativement divergentes et documentent les problèmes identifiés et la manière dont ils ont été abordés sans parvenir à une résolution satisfaisante.

L'Allemagne et le Danemark ont noté que les questions soulevées par le Canada étaient pleinement soutenues et avaient déjà été identifiées en 2014 (en particulier les questions de données de référence, de superficie et de biodisponibilité). Le Danemark a également mentionné que les résultats obtenus ne sont pas étayés par des expérimentations sur animaux et a noté qu'il serait préférable de supprimer la référence à un « liquide gastrique simulé » du projet de ligne directrice.

La Commission européenne a indiqué qu'elle était prête à mettre fin au projet à ce stade du fait des désaccords majeurs. Le projet sera déplacé à l'annexe 1 du programme de travail.

### **Regroupement de méthodes similaires et numérotation des lignes directrices**

La numérotation des lignes directrices n'a pas toujours suivi la même logique au fil des ans. Il est proposé d'adopter une démarche plus rationnelle afin de regrouper les lignes directrices qui traitent du même effet néfaste en tenant compte des nombres limités qui restent dans la section 400.

La proposition du Secrétariat et les arguments pour le regroupement à l'avenir des méthodes dans les lignes directrices ainsi que leur numérotation ont été discutés. Il est proposé de regrouper les méthodes qui couvrent le même paramètre biologique (par exemple le même événement clé) sous une même LD, dans des appendices ou des annexes distincts par exemple. Les méthodes qui couvrent la même technologie (méthodes « me-too », validées sur la base d'une méthode de référence selon les standards de performance établis) peuvent également continuer à être regroupées sous la même référence de ligne directrice.

Le WNT a soutenu cette approche et a souligné la nécessité d'avoir un titre de LD clair et une transparence dans les performances, le domaine d'applicabilité et les limites des méthodes individuelles qui intègrent une ligne directrice de test. En ce qui concerne la numérotation des lignes directrices, le WNT a soutenu la combinaison proposée

d'identifiants alphanumériques, suivant le même modèle que les principes directeurs d'essai pour la sensibilisation cutanée *in chemico* et *in vitro* (LD 442A, 442B, 442C, 442D, 442E).

Il a été précisé que les méthodes, regroupées dans une seule ligne directrice (par ex. Les LD basées sur des événements clés) ne sont pas automatiquement permutable/interchangeables dans les approches définies. L'adéquation des différentes permutations doit-être évaluée au cas par cas. Il a donc été proposé d'inclure une telle formulation dans certaines lignes directrices.

### **Perspectives relatives à la conservation d'échantillons permettant la mesure de données « omiques »**

L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) a présenté un projet lancé dans le cadre du Groupe de travail sur l'évaluation des dangers (WPHA) visant à élaborer des recommandations sur l'échantillonnage de tissus lors des études *in vivo* jusqu'aux données « omiques » pouvant être générées grâce à ces échantillons. L'ECHA considère que la génération de données « omiques » à partir d'études *in vivo* offre la possibilité de relier les changements moléculaires à des effets indésirables d'importance réglementaire, en vue de gagner en confiance dans l'utilisation de ces informations moléculaires dans les évaluations des dangers à l'avenir.

Le WNT a globalement soutenu la proposition de ce projet, soulignant toutefois le caractère facultatif de la demande de cryoconservation des tissus et notant que les tissus restent la propriété du promoteur de l'étude. Le WNT encourage également la considération des tissus pour les études d'écotoxicité. Certaines mises en garde ont été exprimées concernant les attentes excessives concernant les données « omiques », qui peuvent représenter un large éventail de réponses diverses. Un appel à participation a été émis auprès des Pays Membres pour rejoindre l'ECHA pour coanimer le projet.

### **Outil de tutorat pour le processus OCDE relatif aux lignes directrices (Projet NanoHarmony)**

Le projet NanoHarmony a mis à disposition une page web (<https://testguideline-development.org/>) afin de mieux faire comprendre à tous les acteurs potentiellement concernés par le programme sur les lignes directrices concernées le processus d'élaboration des lignes directrices et documents guide.

En particulier cette initiative du projet NanoHarmony vise à :

- Sensibiliser sur l'importance d'établir des méthodes d'essai harmonisées ;
- Informer sur les étapes essentielles du processus d'élaboration des lignes directrices de l'OCDE ;
- Informer sur l'OCDE, ses comités compétents et l'importance des coordinateurs nationaux ;
- Montrer les possibilités et les avantages d'une participation active ;
- Fournir des informations sur les obstacles scientifiques et politiques de ce processus ;
- Permettre une compréhension de la complexité du processus et du temps nécessaire pour la finalisation d'un projet ;
- Aider les chercheurs à comprendre comment ils peuvent valoriser leur activité dans un contexte réglementaire international.

### **Remplacement de la tourbe dans les substrats artificiels des essais sur organismes du sédiment et terrestres**

Du fait de ses propriétés bénéfiques pour le stockage du carbone, la protection de la ressource en eau et sa forte biodiversité, l'extraction de la tourbe est de plus en plus controversée et limitée en attendant une possible interdiction prochaine de vente. Si la principale utilisation de la tourbe est associée à l'agriculture, l'arrêt de sa commercialisation va également impacter l'évaluation des dangers des produits phytopharmaceutiques et des substances produites à haut tonnage. En effet, la tourbe est un des constituants essentiels du sol artificiel qui est le substrat recommandé pour de nombreux organismes terrestres (vers de terreau, enchytréides, collemboles, acariens) dans les lignes directrices de l'OCDE (207, 220, 222, 226, 228, 232) et d'organismes vivant dans les sédiments (218, 219, 233, 239, 315, 317). Il convient d'ores et déjà d'initier la recherche de substrats alternatifs permettant de conserver des caractéristiques équivalentes au sol artificiel en ce qui concerne sa teneur en matière organique, son pH et sa capacité de rétention d'eau afin :

- De permettre la survie, la croissance et la reproduction des organismes utilisés dans les différentes lignes directrices ;
- D'assurer une comparabilité des données d'écotoxicité terrestre/sédimentaire réglementaire sur le long terme.



La Suisse a présenté les contours d'un projet visant à sélectionner et valider un/des substrat(s) alternatifs. Ce projet a reçu le support de l'Allemagne, de la Finlande, de la France du Royaume-Uni et du BIAC. La France et l'Allemagne se sont positionnées pour coanimer ce projet.

Sur la base des échanges tenus au cours de la réunion, un SPSF sera soumis à l'automne pour la réalisation d'un état de l'art qui représente la première étape du projet global.

## → Modalités de soumission des nouveaux projets

Pour l'année 2024, la date de soumission des nouveaux projets (SPSF) au secrétariat est avancée au 31 octobre. Les Coordinateurs Nationaux vous rappellent qu'avant le dépôt d'un nouveau projet, il est essentiel de pouvoir échanger sur les tenants et aboutissants de ce dernier le plus rapidement possible et de préférence avant la mi-juillet de l'année du dépôt. Le respect de cette échéance permet en effet d'évaluer l'état d'avancement de la proposition, de planifier de façon raisonnée l'écriture d'un SPSF, de s'assurer d'un positionnement cohérent au regard des exigences réglementaires et d'éventuellement solliciter les Coordinateurs Nationaux des autres Pays Membres pour coanimer le projet.

Les Coordinateurs Nationaux se laissent la possibilité de ne pas considérer les demandes communiquées tardivement pour un dépôt sur l'année en cours.

## → 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](mailto: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](mailto:pascal.pandard@ineris.fr), 03 44 55 67 19).