

Les infos de la Coordination Nationale pour les Lignes Directrices de l'OCDE

Juin 2020



Cette nouvelle publication de la lettre d'information a pour objectif de présenter l'avancement des projets intégrés dans le programme des lignes directrices de l'OCDE pour ce premier semestre. Elle reprend également les principales décisions prises lors de la réunion annuelle des coordinateurs nationaux (21 - 24 avril).

Publication de nouvelles lignes directrices

Aucune pour l'année 2020.

Publication de lignes directrices révisées

- ✓ **TG 405:** Acute Eye Irritation/Corrosion ; *La modification avait pour but de rectifier l'oubli de réactualisation de la TG 405 à la suite de la publication du Document Guide n°263 relatif aux approches intégrées des tests et de l'évaluation des lésions oculaires graves et de l'irritation oculaire. La figure, relative à la stratégie d'essais séquentielle à la fin de la ligne directrice, étant obsolète, a été supprimée.*
- ✓ **TG 437:** Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage; *La méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine (BCOP) inclut désormais la possibilité d'utiliser un opacimètre laser (LLBO, laser-light based opacimeter) pour la mesure de l'opacité de la cornée.*
- ✓ **TG 439:** *In Vitro* Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method; *Il s'agissait d'une correction mineure de la limite basse de la gamme d'acceptation de la valeur du témoin négatif : $DO \geq 0,8$ au lieu de ≥ 1 pour la méthode « epiCS » (Tableau 2).*
- ✓ **TG 442C:** *In Chemico* Skin Sensitisation. Assays Addressing the Adverse Outcome Pathway key event on Covalent Binding to Protein; *Dans l'annexe de la méthode ADRA, le poids moléculaire du propyl parabène a été rectifié dans le tableau des substances recommandées pour démontrer la compétence technique des laboratoires (180,2 au lieu de 110,11). Par ailleurs, la numérotation des paragraphes de la ligne directrice et de ses annexes a été revue.*
- ✓ **TG 458:** Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals; *La ligne directrice pour les essais de transactivation des récepteurs aux androgènes (ARTA) décrivait précédemment uniquement la méthode AR EcoScreen (2016). Elle inclut désormais deux nouvelles méthodes : AR-CALUX et 22Rv1/MMTV ARTA récemment validées. La structuration de la ligne directrice a été modifiée. Elle intègre une partie générale décrivant les aspects généraux des essais ARTA et des annexes dédiées pour chacune des méthodes intégrées.*

Publication de lignes directrices révisées (suite)

- ✓ **TG 471:** Bacterial Reverse Mutation Test; *La modification avait pour but de corriger l'absence de concordance entre le nom de la substance et le numéro CAS d'un des témoins positifs : le N-Ethyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine, listés dans le tableau du paragraphe 24 (essai réalisé sans activation métabolique). Le N-Ethyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine [CAS no. 4245-77-6] et le N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine [CAS no. 70-25-7] ont été considérés appropriés comme témoins positifs et le tableau a été corrigé en conséquence. La nouvelle version précisera clairement la nature mineure de la modification apportée par rapport à la version en vigueur (adoptée en 1997).*
- ✓ **TG 488:** Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays; *Les modifications proposées dans cette première phase de révision ont été approuvées pour valider le design révisé pour les cellules germinales (28j d'exposition et 28j post exposition chez la souris). La phrase (paragraphe 28) "In the dose selection the investigator should also consider and ensure that data generated is adequate to fulfil the regulatory requirements across OECD countries as appropriate (e.g., hazard and risk assessment, classification and labelling, ED assessment, etc.)" a été supprimée pour l'instant. Celle-ci avait été précédemment incluse dans les lignes directrices surtout relatives aux études chroniques, en lien avec les discussions plus larges sur l'importance de la sélection des doses et l'analyse rétrospective dans les dossiers Reach, indiquant que les doses sélectionnées étaient parfois trop basses et non adéquates pour une acceptation réglementaire.*
- ✓ **TG 491:** Short Time Exposure *In Vitro* Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage; *L'applicabilité technique de la méthode STE (Short Time Exposure) qui évalue la cytotoxicité sur des cellules de cornée, a été étendue aux substances chimiques hautement volatiles.*

Publication de nouveaux documents guides

- ✓ **Guidance Document on Aquatic Toxicity Testing of Nanomaterials**
Ce document guide, relatif aux essais toxicologiques aquatiques et sédimentaires des nanomatériaux, a pour objectif de fournir des orientations pour l'adaptation des méthodes existantes de l'OCDE afin d'améliorer leur précision, leur répétabilité et leur reproductibilité lorsqu'elles sont appliquées aux nanomatériaux. Le document soumis à l'adoption reflète l'état actuel des connaissances scientifiques. Cependant, il doit être considéré comme un document évolutif et soumis à modification et perfectionnement dès que de nouvelles informations deviennent disponibles et / ou que de nouvelles lignes directrices sont publiées.
- ✓ **Guidance Document on the testing and interpretation of data on dissolution rate and dispersion stability of nanomaterials for effects and exposure assessment**
Ce document guide établit des recommandations pour aborder les méthodes d'essai permettant d'évaluer la vitesse de dissolution et la stabilité de la dispersion des nanomatériaux en mettant l'accent sur les milieux aqueux environnementaux. Les recommandations intégrées sont applicables aux solides à l'échelle nanométrique ainsi qu'à leurs agrégats et agglomérats et se concentrent sur le devenir et le comportement dans les milieux aqueux. En particulier, le document guide présente l'influence de diverses conditions expérimentales sur les performances et les résultats des méthodes d'essai. En outre, le GD traite des modifications ou des ajouts aux méthodes et vise à fournir une aide pour l'interprétation des résultats des tests.

Publication d'autres types de document

- ✓ **Detailed Review Paper on the Pig a assay for genotoxicity testing**
*Le test Pig a permet l'évaluation des mutations *in vivo*. Ce test est basé sur des mutations dans le gène Pig a (phosphatidylinositol glycan de classe A), aboutissant à une perte de protéines de surface, détectée au niveau des cellules sanguines périphériques (érythrocytes) par immunofluorescence et par cytométrie de flux. La revue détaillée (DRP) sur le test Pig a, le rapport d'analyses rétrospectives de performances, le rapport de validation et le rapport de peer-review ont été approuvés lors de la réunion. Le projet se poursuit avec le développement d'une ligne directrice pour cette méthode.*

Nouvelles lignes directrices

✓ **Bioelution Test Method;**

Cette proposition avait pour objectif de déterminer la bioaccessibilité relative des métaux, des composés métalliques inorganiques et des matériaux contenant des métaux à l'aide d'un fluide gastrique simulé (pilote : Commission Européenne). Le sujet a été longuement discuté lors de la réunion des Coordinateurs Nationaux. Les principaux questionnements déjà évoqués lors de la phase de consultation du réseau PARERE et des Coordinateurs Nationaux sont ressortis au cours de la discussion, notamment : la représentativité de l'extractant (HCl) et du modèle utilisé par rapport aux autres méthodes existantes (ex : méthode BARGE), un certain manque de clarté dans l'utilisation des données générées par cette méthode dans un contexte d'évaluation des risques, l'applicabilité réglementaire de la méthode proposée, l'absence de comparaison des résultats avec des données in vivo pour corréliser les valeurs mesurées de biodisponibilité relative. La Commission Européenne a rappelé la tenue en parallèle, dans le cadre de CARACAL, de travaux sur l'applicabilité réglementaire de cette méthode. Des propositions d'amendement du document (SPSF) ont été faites en séance supprimant les références à la bioélution et à la bioaccessibilité et en proposant une modification du titre du projet (« Determination of relative in vitro metal release from metals and metalloids, inorganic metal compounds and metal(metalloid)-containing materials using a simulated gastric fluid composed of HCl 0.032 M, pH 1.5 (HCl 0.032 M method) »). Ces modifications n'ont toutefois pas permis d'arriver à un consensus. Une réunion dédiée du WNT a été organisée à la fin du mois de mai, pour statuer sur le devenir de cette proposition et lever les interrogations de l'Allemagne, du Danemark et des Pays-Bas.

✓ **REACTIV (Rapid Estrogen ACTivity In Vivo) Assay;**

*A la suite de l'examen du projet, le Japon et le Royaume-Uni ont proposé de coanimer, avec la France, ce projet relatif à l'évaluation de la perturbation de l'axe oestrogénique et de la stéroïdogénèse chez l'embryon de medaka (*Oryzias latipes*) transgénique.*

✓ **Anaerobic Transformation of Chemicals in Liquid Manure;**

Ce projet a pour objectif d'évaluation du devenir des produits chimiques (principalement biocides et médicaments vétérinaires) dans les fumiers ; la méthode doit permettre de déterminer les demi-vies de transformation (DT50) du composé parent et, le cas échéant, des produits de transformation, les voies de transformation et également d'obtenir des informations sur la minéralisation et les résidus non extractibles (pilote : Allemagne).

✓ **Development of New Test Guideline on Toxicokinetics to Accommodate Testing of Nanoparticles;**

Cette proposition a pour objet d'élaborer une méthodologie harmonisée pour la conduite d'études de toxicocinétique in vivo avec des (nano) particules ; la ligne directrice intégrera le schéma de dose (mode d'administration, niveau et / ou intervalle, fréquence et durée), la durée de la période post-exposition, les points de mesure de la détermination de la charge des organes ou des tissus (pendant et après l'exposition) ainsi que les organes clés ou les tissus à analyser (pilotes : Pays-Bas & Royaume-Uni).

Révision de lignes directrices existantes

✓ **Inclusion of the LbL-3D Skin Model Skin Irritation Test to OECD TG 439 Validated Reference Method (pilote : Japon);**

✓ **Inclusion of a new me-too reconstructed human epidermis test method - KeraSkin™ skin irritation test to OECD TG 439 (pilote : Corée);**

Les objectifs de ces deux sont globalement identiques et concernent l'intégration de deux nouveaux modèles d'épiderme reconstitués dans la TG 439 qui compte déjà à ce jour 6 méthodes (respectivement LbL-3D et KeraSkin™).

Révision de lignes directrices existantes (suite)

- ✓ Revision of **Appendix II in TG 442C: Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA)** for predicting sensitization potential;
Cette révision concerne l'annexe II et propose des modifications significatives du test ADRA incluant l'utilisation d'une concentration en poids (plutôt qu'en molarité), l'addition d'une méthode de détection par fluorescence, l'extension du domaine d'applicabilité aux UVCB, et des modifications dans les substances de référence, nécessitant par conséquent une révision des Standards de Performance (pilote : Japon).
- ✓ Implementation of the **SkinEthic™ Human Corneal Epithelium (HCE) Eye Irritation Time to Toxicity Test (TTL-TTS)** for identifying chemicals not requiring a classification for eye irritation and serious eye damage under UN GHS in the existing **TG 492**;
Le sujet a bien été accueilli, en lien avec le besoin important de disposer de méthodes standardisées pour distinguer les 3 catégories ONU/SGH et de classer les substances de classe 2 (irritant). Le questionnement a porté sur la forme et sur la façon optimale d'intégrer cette méthode complémentaire dans la ligne directrice. La méthode proposée permettant d'étendre l'objectif initial de la TG 492 à la classification de substances irritantes (classe 2), le secrétariat a proposé la création d'une ligne directrice 492B spécifique, rattachée à la TG 492. La décision sur le format le plus adapté sera prise après échanges entre le groupe d'experts et le secrétariat (pilote : France).

Propositions de nouveaux documents guides

- ✓ **Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Phototoxicity**;
Ce projet a pour objectif d'établir une Approche Intégrée relative aux essais et à l'évaluation de la phototoxicité, basée sur les différents tests in vitro récemment validés (TG 432, TG 495) et d'autres approches in vitro/in silico (pilote : Japon).

Autres documents

- ✓ **Detailed Review Paper on the State of the Art of Metabolic Disruption by Chemicals**;
Cette revue détaillée concerne l'identification des effets des perturbateurs endocriniens sur le métabolisme. En complément des revues détaillées (DRP 178, DRP 98) et en lien avec les activités en cours sur ce sujet (projet européen Goliath, DRP rétinoides, tests d'induction métabolique (Cyp), AOP...), le projet a pour objectif d'identifier des événements biologiques clés, modes d'action et/ou biomarqueurs, et développer des méthodes d'essai adéquates pour l'évaluation des désordres métaboliques liés à la perturbation endocrinienne (pilotes : Royaume-Uni, Pays-Bas, Suède, France).

Nouveaux sujets refusés par les Coordinateurs Nationaux en vue de leur intégration dans le programme de travail des Lignes Directrices

- ✓ **Development and validation of IL-2 Luc assay: An In Vitro Method for Identifying the Immunotoxic Potential of Chemicals**;
Ce projet a été considéré comme trop prématuré pour l'intégration dans le programme. Il nécessite un avancement plus important du projet 4.134, accepté en 2019 (DRP on application and interpretation of in vitro immune-toxicity assays and definition of a tiered approach to testing and assessment), qui correspond à une revue détaillée sur les tests d'immunotoxicité dans l'objectif de définir une approche intégrée de tests et d'évaluation (pilote : Japon).

Nouveaux sujets refusés par les Coordinateurs Nationaux en vue de leur intégration dans le programme de travail des Lignes Directrices (suite)

- ✓ **Revision of the TG 442E Applicability Domain for the human Cell Line Activation Test (h-CLAT) for Skin Sensitization Predictions;**

L'extension du domaine d'applicabilité est pertinente et souhaitable, mais s'accompagne d'une baisse de performances, avec notamment un questionnement sur le nombre important de faux négatifs. Du fait de l'utilisation prévue du test hCLAT dans les Approches Définies en Sensibilisation Cutanée, la révision du domaine d'applicabilité de la méthode et son impact doivent être considérés dans ce contexte. Des données supplémentaires et une analyse plus poussée sont ainsi considérées comme nécessaires (pilote : Japon).

- ✓ **Adaptation of the Buehler Test within OECD TG 406;**

Lors de l'examen de cette proposition, la définition des domaines d'applicabilité des tests cobayes et les classes de substances chimiques à exclure a posé beaucoup de questions et n'a pas fait consensus. Il a donc été décidé d'initier une discussion au sein du groupe d'experts sur la sensibilisation cutanée, pour revoir l'introduction de la ligne directrice, et intégrer des recommandations supplémentaires (alternatives existantes, limitations, justifications de l'utilisation...) (pilote : Pays-Bas).

Mise en place de nouveaux groupes d'experts

A la suite de l'acceptation des nouveaux sujets, trois nouveaux groupes d'experts viennent d'être créés :

- Anaerobic Transformation of Chemicals in Liquid Manure : représentant français, Fanny Herard (ANSES);
- Expert Group on Metal release : représentants français, Aurélie Pelfrene (ISA Lille, Yncréa Hauts-de-France), Corinne Hulot (INERIS) ;
- Joint WPMN-WNT Expert Group on Toxicokinetics of Nano-particles : représentants français, Myriam Ricaud (INRS), Ghislaine Lacroix (INERIS), Anne Vandermeeren (CEA), Michel Laurentie (ANSES).

Informations confidentielles sur les éléments protégés au sein des lignes directrices de l'OCDE

Les nouvelles méthodes d'essais proposées contiennent de plus en plus souvent des éléments protégés par la propriété intellectuelle. Il peut s'agir de brevets, ou plus simplement des revendications d'informations commerciales confidentielles. Le programme des lignes directrices ayant pour objectif de développer et d'uniformiser des méthodes pertinentes et fiables, la transparence reste un paramètre clé d'un point de vue réglementaire. Des discussions sont actuellement en cours pour mettre en place une politique combinant ces exigences de demandes de confidentialité et de transparence. Afin d'évaluer l'impact potentiel de cette politique sur la communauté des développeurs de tests (universitaires, entreprises) et les points de vue des régulateurs et de la communauté au sens large, l'OCDE a lancé une consultation publique sur ce thème, ouverte jusqu'au 31 août 2020 (accès consultation : <https://survey2018.oecd.org/Survey.aspx?s=b32f31c11d8b4b408e0b7e97bd4f6d33>).

Contacts

Anne BRAUN (Effets sur la santé) ; anne.braun@ineris.fr, 03 44 55 64 03

Pascal PANDARD (Autres lignes directrices) ; pascal.pandard@ineris.fr, 03 44 55 67 19