

Les informations de la Coordination Nationale pour les Lignes Directrices de l'OCDE Décembre 2019



Les propositions de nouveaux sujets sont désormais connues et viennent d'être communiquées aux Coordinateurs Nationaux des différents Pays Membres. Ceux-ci doivent désormais se positionner sur la pertinence de développer ces thématiques et de définir leurs niveaux d'implication respectifs. Les retours doivent être transmis au secrétariat du programme des lignes directrices de l'OCDE pour le 15 janvier 2020. Ces sujets, présentés ci-dessous par catégories de documents et/ou d'actions, sont au nombre de 15.

Les propositions relatives à la section 4 « Effets sur la santé » restent toujours majoritaires et notamment les propositions de révisions de lignes directrices existantes à la fois pour intégrer de nouvelles méthodes « me-too » ou adapter le(s) protocole(s) pour améliorer la prédictivité des modèles *in vitro* déjà intégrés dans la ligne directrice.

Propositions de nouvelles lignes directrices

- ✓ Bioelution Test Method;
Objectif: Détermination de 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).
- ✓ REACTIV (Rapid Estrogen ACTivity *In Vivo*) Assay;
Objectif: Evaluation de la perturbation de l'axe oestrogénique et de la stéroïdogenèse chez l'embryon de medaka (*Oryzias latipes*) transgénique (pilote : France).
- ✓ Anaerobic Transformation of Chemicals in Liquid Manure;
Objectif: Evaluation du devenir des produits chimiques (principalement biocides et médicaments vétérinaires) dans les fumiers ; la méthode devrait 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;
Objectif: Elaboration d'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).
- ✓ Development and validation of IL-2 Luc assay: An *In Vitro* Method for Identifying the Immunotoxic Potential of Chemicals;
Objectif: Evaluation du potentiel immunotoxique, basée sur la suppression de la production de l'interleukine-2, étape importante pour l'activation des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire (pilote : Japon).

Propositions de nouvelles lignes directrices (suite)

- ✓ Development of a Flexible Method to Use a 4 Assay Battery to Test for Estrogen Receptor (ER) Agonist Activity in Support of an ER Defined Approach;
Objectif: Proposition d'une Approche Définie pour l'évaluation des agonistes des récepteurs aux estrogènes. Cette approche est basée sur l'utilisation combinée de 4 tests *in vitro* et *in silico*, évaluant l'activité à différents niveaux de la voie de signalisation des récepteurs aux estrogènes. Les tests précis (les essais ToxCast - combinés à des modèles QSAR, les essais de liaison au récepteur (TG 493), de transactivation (TG 455), et de prolifération cellulaire (en cours de développement)) seront définis et validés au cours du projet (pilote : Etats-Unis).

Révision de lignes directrices existantes

- ✓ Adaptation of the Buehler Test within OECD TG 406;
Objectif: Révision du domaine d'applicabilité du test de Buehler, pour limiter ce test aux substances chimiques qui ne peuvent pas être évaluées par les autres tests validés pour l'évaluation de la sensibilisation cutanée. L'objectif entre dans le cadre des 3R et du bien-être animal (pilote : Pays-Bas).
- ✓ Inclusion of the LbL-3D Skin Model Skin Irritation Test to OECD TG 439 Validated Reference Method;
Objectif: Inclure la méthode d'irritation cutanée basée sur le modèle d'équivalent de peau humaine : LbL-3D dans la TG 439, qui compte à ce jour 6 méthodes. (pilote : Japon).
- ✓ Revision of OECD TG 439 to include a new me-too reconstructed human epidermis test method - KeraSkin™ skin irritation test;
Objectif: Inclure la méthode d'irritation cutanée basée sur le modèle d'épiderme humain reconstitué (RhE) KeraSkin™ dans la TG 439. Cette proposition est à rapprocher de la précédente (pilote : Corée).
- ✓ Revision of Appendix II in TG 442C: Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) for predicting sensitization potential;
Objectif: Proposition de 7 changements dans le test ADRA (Appendice II) de la ligne directrice, 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).
- ✓ Revision of the TG 442E Applicability Domain for the human Cell Line Activation Test (h-CLAT) for Skin Sensitization Predictions;
Objectif: Extension du domaine d'applicabilité du test h-CLAT (utilisation modifiée du coefficient de partage octanol/eau - logKow) et harmonisation avec la TG 442D (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;
Objectif: Intégration d'une méthodologie qui permet de distinguer les 3 catégories d'irritation oculaire définies selon le GHS. Cette méthode est basée sur le test SkinEthic™ HCE EIT de référence dans la TG 492, et diffère uniquement par les temps de traitement et les modèles de prédiction (pilote : France).

Révision de lignes directrices existantes (suite)

- ✓ Revision of the **TG 494** for the Vitrigel-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals not requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage;
Objectif: Extension du domaine d'applicabilité du test aux solides et substances difficilement solubles, par ajout d'un essai préalable de solubilité (pilote : Japon).

Proposition de nouveaux documents guides

- ✓ Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Phototoxicity;
Objectif: Etablir 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;
Objectif: Réaliser une revue détaillée concernant les 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 rétinoïdes, 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).

Comme pour les années précédentes, si vous souhaitez vous positionner sur ces propositions, vos interlocuteurs sont les suivants :

- Activités en lien avec l'évaluation des effets sur la santé (section 4) :
Anne BRAUN (anne.braun@ineris.fr, 03 44 55 64 03),
- 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).

Points d'information divers

Essai de bioconcentration chez *Hyaella azteca*

Ce projet, porté conjointement par l'Allemagne et la France, a été inscrit officiellement dans le programme de travail des lignes directrices lors de la dernière réunion des Coordinateurs Nationaux (avril 2019). Pour mémoire, cet essai de mesure de la bioconcentration chez les amphipodes propose d'intégrer deux protocoles dans la ligne directrice : un essai avec renouvellement journalier et un essai en flux continu.

Après une première phase expérimentale menée conjointement par le Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology, l'UBA et l'INERIS, qui a permis de démontrer la transférabilité des deux protocoles, l'étude d'intercalibration vient d'être initiée. La première phase concerne la détermination du taux de lipides chez les amphipodes. L'étape d'intercalibration se déroulera jusqu'à la fin du premier semestre 2020 et devrait porter sur 3 substances : la terbutryne, le prochloraze et l'hexachlorobenzène. A ce jour, une douzaine de laboratoires européens ont confirmé leur participation.

Éléments protégés dans les lignes directrices de l'OCDE

En complément du document guide de bonnes pratiques pour la gestion des éléments protégés au sein des Lignes Directrices (ENV/JM/MONO(2019)14 ; Series on Testing and Assessment n° 298), une réflexion a été conduite avec les Etats Membres sur la gestion des informations confidentielles et la nécessité (ou non) de les rendre transparentes et accessibles. Ceci concerne par exemple les modèles de prédiction utilisés pour transformer les données brutes mesurées en prédictions de classification, les jeux de données utilisés pour dériver un modèle de prédiction, et les différentes formes d'intelligence artificielle (ex : algorithmes).

Une proposition, qui semble rencontrer le meilleur consensus des Etats Membres, consiste à distinguer deux phases dans le processus de considération des éléments confidentiels : une première phase, couvrant le développement de la LD, incluant la validation et la revue de la méthode par les experts et Coordinateurs Nationaux, au cours de laquelle la confidentialité de certains éléments peut être maintenue grâce à des accords de confidentialité ; une deuxième phase, au moment de l'acceptation de la LD, dans laquelle la confidentialité ne sera plus acceptable. Cette proposition pose un grand nombre de questions pratiques et opérationnelles et un document plus élaboré est actuellement en cours d'élaboration au niveau du secrétariat de l'OCDE.

Webinaire « Adverse Outcome Pathways: assembling and evaluating weight of evidence and quantitative understanding »

Un second webinaire sur les AOPs est organisé le 15 janvier 2020 à 13 heures. Il se concentrera sur l'importance du poids de la preuve dans le processus d'élaboration des AOP, les types et les éléments de preuves rassemblés. Il présentera des exemples démontrant les éléments de preuves et la compréhension des raisons pour lesquelles les AOP quantitatifs sont développés. Pour rejoindre le webinaire, il convient de s'enregistrer à partir du lien suivant :

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/webinars-on-testing-and-assessment-methodologies.htm>