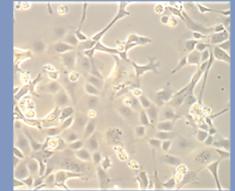
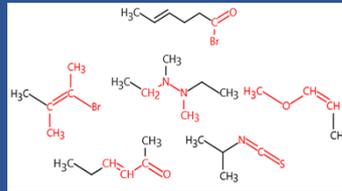
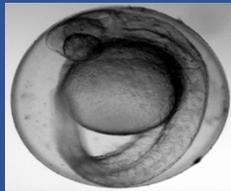


LES INFORMATIONS DE LA COORDINATION NATIONALE POUR LES LIGNES DIRECTRICES DE L'OCDE



JUILLET 2025

Ineris - 230722 - 2835524 - v.1.0

Éditorial

Cette lettre d'information, publiée à mi-année, reprend les principales décisions prises lors de la réunion annuelle des Coordinateurs Nationaux (WNT 37, 01 – 04 avril), notamment la sélection des nouveaux sujets à intégrer dans le programme de travail ainsi que la publication de nouveaux documents (lignes directrices nouvelles ou révisées, documents guides...).

Toutes les lignes directrices (nouvelles et révisées), détaillées dans les sections suivantes, viennent d'être publiées par l'OCDE le 25 juin. Elles sont disponibles à l'adresse suivante : <https://www.oecd.org/en/topics/sub-issues/testing-of-chemicals/test-guidelines.html>.

→ Nouveaux sujets intégrés dans le programme de travail

Le tableau ci-dessous rappelle les vingt-cinq nouveaux projets qui ont été proposés pour inscription dans le programme de travail des lignes directrices.

Projet	Titre	Pays
1	Révision du document guide 54 « Approches actuelles dans l'analyse statistique des données d'écotoxicité : guide d'application »	Allemagne
2	Test de toxicité sur larves d'amphibiens (LATT)	Etats-Unis
3	Révision de la LD 211 « <i>Daphnia magna</i> – Essai de reproduction » pour inclure deux nouvelles espèces (<i>Ceriodaphnia dubia</i> et <i>Moina macrocopa</i>)	Japon, Corée
4	Document guide relatif à l'évaluation de la vitellogénine dans les essais poissons	Royaume-Uni, Danemark
5	Définition de modalités précises sur la manière de tester les substances peu solubles dans les lignes directrices visant à étudier les propriétés des substances chimiques à perturber le système endocrinien, conformément au document guide 23	Commission Européenne, Danemark, Pays-Bas
6	Révision ciblée des lignes directrices de l'OCDE 210, 212, 215, 229, 230, 231, 234, 240 et 241 afin d'intégrer une option d'exposition par voie alimentaire dans le cas des substances chimiques à faible solubilité dans l'eau	Royaume-Uni, Danemark

Projet	Titre	Pays
7	Etat de l'art sur le remplacement de la tourbe comme source de matière organique dans les essais d'écotoxicité terrestre et du sédiment	Suisse, France, Etats-Unis, Finlande, Canada, BIAC
8	Révision de la LD 431 « Corrosion cutanée <i>in vitro</i> : Essai sur modèle de peau humaine » et de la LD 439 « Irritation cutanée <i>in vitro</i> : Essai sur épiderme humain reconstitué » à la suite de l'arrêt de la commercialisation du modèle de peau reconstitué EpiSkin™	France, Secrétariat
9	LD 491 « Méthode d'essai d'exposition de courte durée <i>in vitro</i> pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves ou ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire grave » pour inclure les éléments relatifs à l'application de la méthode STE ^{0.5} pour les surfactants	France, Japon
10	Développement d'un modèle QSAR pour la prédiction de la sensibilisation cutanée	Japon
11	Révision de la LD 497 « Approches définies pour la sensibilisation cutanée » afin d'inclure la stratégie d'essai RTS se basant sur l'épiderme humain reconstruit	Japon
12	Révision de la LD 442B « Sensibilisation cutanée – Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques : BrdU- ELISA » afin d'inclure le critère de sous-catégorisation du GHS pour le LLNA BrdU-ELISA	Japon
13	Révision de la LD 429 « Sensibilisation cutanée – Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques » afin d'ajouter une quantification alternative de la prolifération des ganglions basée sur une approche non radioactive	Allemagne
14	Etat de l'art sur la toxicocinétique <i>in vitro</i>	Japon
15	Caractérisation de la clairance hépatique et de la liaison aux protéines plasmatiques chez l'homme à l'aide de méthodes <i>in vitro</i> et intégration dans une approche définie pour les caractéristiques toxicocinétiques	Etats-Unis, Commission Européenne
16	Test des comètes en conditions alcalines <i>in vitro</i> et modifié à l'aide d'enzymes de réparation	Autriche, Croatie
17	Essai ToxTracker pour la caractérisation mécaniste de la génotoxicité : un essai par gène rapporteur basé sur des cellules souches	Pays-Bas
18	Validation de tests de prolifération cellulaire pour la caractérisation d'évènements clés pour la cancérogénicité non génotoxique	Royaume-Uni, BIAC
19	Essai de transformation cellulaire sur les cellules Bhas 42	Japon
20	Révision de la LD 456 « Essai de stéroïdogénèse H295R » pour donner suite à la modification récente de la procédure d'interprétation des données	Secrétariat
21	Révision ciblée des lignes directrices de l'OCDE 407, 408, 421, 422 (toxicologie) ainsi que des lignes directrices 203, 210 et 236 (écotoxicologie) afin d'intégrer la cryoconservation facultative des échantillons	Commission Européenne
22	Révision du document Guide 286 sur les bonnes pratiques relatives aux méthodes <i>in vitro</i> (GIVIMP) pour intégrer la liste des éléments à considérer lors de l'utilisation de sérum et autres réactifs humains (ex. sérum, microsomes)	Royaume-Uni
23	Révision du document Guide 150 sur les essais standardisés permettant de caractériser le potentiel de perturbation endocrinienne des substances chimiques	Royaume-Uni, Danemark, Belgique
24	Inhibition des Déiodinases humaines (DIO1, DIO2 et DIO3)	Royaume-Uni
25	Inhibition de la thyroperoxydase (TPO) humaine et de rat	Royaume-Uni

Après les premières évaluations, les discussions lors de la réunion préparatoire et celles tenues lors du WNT, vingt-et-un projets ont été finalement intégrés dans le programme de travail (projets grisés dans le tableau ci-dessus).

Parmi ceux-ci, les documents associés aux projets 8, 9, 12, 20, 21 et 22 ont été adoptés au cours de la réunion, l'ampleur des modifications à apporter à ces documents étant limitée.

Le projet 10, du fait de l'opposition importante de certains Coordinateurs Nationaux, a conduit le Japon à retirer cette proposition. Toutefois, compte tenu des questionnements associés à la validation de ce type de modèles dans un objectif d'utilisation réglementaire, il a été proposé d'organiser une session commune d'échanges entre le WNT et le groupe d'experts sur les modèles computationnels.

Les projets 24 et 25, relatifs à la perturbation de la fonction thyroïdienne, n'ont pas été retenus, du fait :

- De l'absence de présentations et de discussions, au sein du groupe d'experts, préalablement au dépôt des SPSFs ;
- De la non-considération de potentielles méthodes similaires dans ces projets.

La proposition américaine de développer un nouvel essai sur xénopé (projet 2) a suscité de nombreux échanges à la fois sur le positionnement de ce nouvel essai dans la stratégie de dépistage des perturbateurs endocriniens (EDSP) développée par l'USEPA et sur son apport par rapport aux lignes directrices déjà publiées : **LD 231** « Essai de métamorphose des amphibiens (AMA) » et **LD 241** « Essai de croissance et de développement de larves d'amphibiens (LAGDA) ». L'EDSP définit en effet une démarche expérimentale à deux niveaux qui comprend la **LD 231** comme test *in vivo* de niveau 1 et la **LD 241** comme test de niveau 2. Le LATT est similaire à l'AMA mais se poursuit jusqu'à la fin de la métamorphose au stade NF 66, permettant d'obtenir des données sur la métamorphose, la croissance et la survie ainsi qu'une possible activité sur le système thyroïdien.

La nature du projet a également été questionnée : développement d'une nouvelle ligne directrice ou révision de la ligne directrice **231** pour intégrer le LATT comme un complément au test AMA.

Le projet 19, qui reprend une proposition déjà faite par le Japon en 2024, a suscité le même type d'interrogations que l'année dernière de la part de l'Allemagne et des Pays-Bas malgré les éléments produits par le groupe d'experts relatifs aux IATA sur les cancérogènes non génotoxiques pour justifier de la pertinence de la proposition. Aucun consensus n'a pu être obtenu. Toutefois, au regard des éléments fournis, il a été décidé d'intégrer le projet dans le programme de travail en ajoutant une étape décisionnelle par procédure écrite pour le développement de la ligne directrice à l'issue des premières discussions.

➔ Publication de nouveaux documents

NOUVELLES LIGNES DIRECTRICES

Essai de toxicité aiguë par contact pour les abeilles maçonnes solitaires (*Osmia sp.*)

La nécessité de réaliser des essais de toxicité en laboratoire sur des espèces d'abeilles solitaires n'appartenant pas au genre *Apis* a clairement été identifiée depuis de nombreuses années afin d'évaluer les effets secondaires des pesticides et autres produits chimiques sur les insectes pollinisateurs. Le développement de cette ligne directrice s'est inscrit dans cet objectif. Elle décrit une méthode d'essai en laboratoire, conçue pour évaluer la toxicité aiguë par contact des substances chimiques pour les abeilles solitaires adultes. Elle s'appuie principalement sur les lignes directrices de l'OCDE **214** (« Abeille domestique, essai de toxicité aiguë par contact ») et **246** (« Bourdon, essai de toxicité aiguë par contact »). La méthode a été testée au sein de l'ICPPR (Commission internationale pour les relations plantes-pollinisateurs) de 2014 à 2016.

Le projet de ligne directrice porté par la Suisse ainsi que le rapport de validation étaient soumis à l'approbation des coordinateurs nationaux. Les deux documents ont été approuvés sans difficultés particulières. La ligne directrice a été publiée le 25 juin sous le **N° 254**.

LD 239 « Essai de toxicité sur *Myriophyllum spicatum* dans un système eau-sédiment »

Cette proposition de révision s'inscrivait dans le même cadre que celle qui a conduit à la mise à jour des lignes directrices **218** (Essai de toxicité sur les chironomes dans un système eau-sédiment chargé) et **219** (Essai de toxicité sur les chironomes dans un système eau chargée-sédiment). Il s'agissait de corriger quelques imprécisions et incohérences ; certaines d'entre elles ont déjà été soulevées dans le cadre des évaluations de l'EFSA. Les principaux objectifs de cette proposition étaient donc de réviser la ligne directrice sur les points suivants :

- L'exigence de mesures analytiques plutôt que de simples recommandations ;
- L'évaluation d' « endpoints » complémentaires ainsi que leur mode de calcul et d'expression ;
- L'ajout d'un bilan massique ;
- La révision des analyses statistiques (puissance, type de régression) ;
- La clarification du texte de l'introduction.

Plusieurs échanges ont eu lieu à la suite de l'envoi des commentaires tardifs (« late comments » ; France et Etats-Unis) et avant la réunion des Coordinateurs Nationaux avec le pays en charge de la révision. Ceux-ci ont permis de s'accorder sur les différents points résiduels et d'approuver la ligne directrice révisée sans aucune difficulté.

LD 437 « Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves ou ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire »

Cette proposition de révision, menée par le Japon, a été intégrée dans le programme de travail des lignes directrices de l'OCDE en 2018. Elle visait à inclure des précisions sur l'utilisation de l'histopathologie des cornées traitées en complément du critère d'évaluation de l'opacité et de la perméabilité cornéennes, ainsi qu'à mettre à jour le modèle de prédiction OP-KIT/Duratec afin d'y inclure l'identification des lésions oculaires graves, conformément au modèle de prédiction basé sur le LLBO.

De plus, à la suite aux commentaires reçus lors des deux cycles de consultation publique, la mise à jour proposée inclut également des clarifications et des précisions sur l'utilisation et l'étalonnage des opacimètres (OP-KIT, Duratec et LLBO).

Le projet de ligne directrice révisée a été approuvé sans apporter de modifications par rapport à la version transmise aux Coordinateurs Nationaux.

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

Cette révision s'inscrit à la suite de l'analyse rétrospective réalisée par l'ECHA des études réalisées selon la **LD 443** dans le cadre de REACH. Le rapport final du projet a conclu à la nécessité de réviser cette ligne directrice. Les modifications à apporter concernent des clarifications et des précisions sur la méthodologie, les paramètres à évaluer ou sur la manière dont les données doivent être rapportées. En parallèle, il a aussi été observé qu'il serait nécessaire d'inclure dans le document guide 151 des orientations supplémentaires concernant la Cohorte 3 (impact potentiel de l'exposition chimique sur le développement du système immunitaire), la description des critères utilisés pour identifier le nombre de follicules, et des orientations plus pertinentes sur la manière de mesurer la rétention du mamelon et la distance anogénitale dans les études sur les rongeurs.

Le cadre de la révision a été défini par les travaux de l'ECHA et concernait principalement les paragraphes 46 et 47, qui traitent des mesures (et du calendrier) de la distance anogénitale et de la rétention du mamelon, ainsi que le paragraphe 52, qui traite des mesures d'immunotoxicité dans la cohorte 3. Des ajustements ont également été apportés à la section « Rapport d'essai ». Pendant la consultation publique, des modifications plus larges ont été proposées mais non retenues car en dehors du champ de la révision.

Les Etats-Unis ont transmis quelques commentaires tardifs qui ont été pris en compte dans la version approuvée.

Le projet, animé par la commission Européenne, l'ECHA, le Danemark et les Pays-Bas va se poursuivre avec la révision du Document Guide 151 qui vient en appui de la **LD 443**.

En marge de ces travaux, des questionnements sur l'absence de codage/anonymisation des échantillons, qui est susceptible d'influer sur les résultats, sont ressortis lors de la réunion entre les CROs et l'ECHA. Il a été convenu que cet aspect serait traité de façon plus globale au niveau du WNT.

LD 444A : immunotoxicité *in vitro*

Cette révision s'inscrit dans le cadre du développement d'une seconde méthode *in vitro* destinée à l'immunosuppression qui a été proposée par le Japon en 2022. Ces travaux s'appuient sur l'état de l'art sur l'immunosuppression *in vitro* publié en 2022 (n° 360 de la série « Testing and Assessment »). Le projet avait été divisé en deux phases ; phase 1 : étude de faisabilité, incluant la validation et l'évaluation par les pairs de la validation de la méthode et phase 2 : le développement de la LD.

Le document qui a été proposé finalement pour approbation correspond à une révision de la LD 444 qui combine désormais l'essai IL-2 Luc et l'essai IL-2 Luc LTT selon une approche par étapes. Ces deux essais présentent en effet des points communs et ne diffèrent que par la durée d'exposition des cellules 2H4, la densité cellulaire et les données utilisées pour le modèle de prédiction. Bien que ces essais aient été développés et validés séparément, leur combinaison était recommandée dans l'état de l'art publié en 2022. Les commentaires reçus en janvier 2024 lors de la phase de commentaires publics sur le dosage de l'IL-2 Luc LTT ont également remis en question le bien-fondé de proposer deux lignes directrices distinctes. La combinaison des deux essais améliore en effet la capacité prédictive des substances chimiques de référence identifiées comme immunotoxiques.

Les discussions au cours de la réunion se sont concentrées sur la difficulté de se procurer la lignée cellulaire et des conditions d'utilisation, problèmes soulevés par la Norvège. La ligne directrice a été approuvée. Toutefois, sa publication restait soumise :

- à la révision de l'accord de transfert de matériel (MTA), en discussion entre le Japon et le fournisseur pour assurer des conditions de mise à disposition équitables, raisonnables et non discriminatoires ;
- à la confirmation de la réception effective de la lignée par le(les) Organisme(s) de Recherche sous Contrat (CRO) en Norvège.

Révision des LD 470 « Essai de mutation du gène Pig-a sur érythrocytes de mammifères » et LD 488 « Essais de mutations génétiques des cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques »

Selon les préconisations actuelles en termes d'interprétation de résultats de génotoxicité, trois critères sont à prendre en compte lors de l'évaluation du caractère positif ou négatif :

- La réponse au produit chimique testé doit être évaluée pour déterminer s'il y a une augmentation statistiquement significative par rapport au contrôle négatif concomitant (A) ;
- Ensuite, la réponse doit être liée à la concentration ou à la dose (B) ;
- Enfin, un nouveau concept, qui utilise les distributions historiques du contrôle négatif, est introduit pour permettre d'évaluer la pertinence biologique (C).

Ces trois critères sont censés avoir un poids « égal ». Toutefois, des analyses récentes suggèrent qu'il convient d'appliquer plus de nuances et de souplesse au troisième critère. Les comparaisons avec les intervalles de contrôle historiques ont tendance à être appliquées de manière rigide pour interpréter les résultats des études, contrairement à une approche plus souple et nuancée qui prend en compte la qualité des données de contrôle historiques. En effet, les distributions du contrôle négatif ne peuvent servir d'indicateur de la variation biologique normale que si elles sont d'une qualité suffisante. À l'heure actuelle, il existe peu d'indications sur la manière d'évaluer leur qualité. Il s'agit d'un point important, car des distributions trop élargies, conséquence d'une mauvaise exécution de l'essai, peuvent avoir pour effet que des réponses, par ailleurs positives, soient interprétées comme équivoques, ce qui peut conduire à des tests supplémentaires.

L'objectif du projet, piloté le binôme Etats-Unis/Canada, était d'améliorer la prise en compte de la qualité des données de contrôle historiques lors de l'interprétation des résultats des essais. Les modifications apportées, dans un premier temps pour les lignes directrices **470** et **488** ont concerné la formulation de la section « Évaluation et interprétation des résultats » et la mise à jour de l'annexe associée.

La formulation du critère C et son application, notamment en ce qui concerne la flexibilité de la description de la limite supérieure des données historiques ainsi que son impact sur la prise de décision, ont fait l'objet de discussions au cours de la réunion. Une formulation révisée a toutefois permis d'arriver à un consensus et d'approuver ces deux lignes directrices. Il a été également reconnu que le texte approuvé par le WNT pour les lignes directrices **470** et **488** n'était pas nécessairement applicable aux autres lignes directrices intégrées dans le SPSF : **LD 474** (test du micronoyau *in vivo*) et **LD 489** (test des comètes *in vivo*).

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

Cette révision, portée par la France, visait à étendre le domaine d'application aux produits chimiques possédant des propriétés tensioactives en proposant une nouvelle approche définie (AD) utilisant une combinaison de tests *in vitro* décrits dans les lignes directrices **491** et **492**. Cette nouvelle AD utilise une version modifiée de la méthode STE (**LD 491**), également appelée STE0.5 pour les tensioactifs. Le projet de révision de la **LD 491** a donc été examiné en parallèle par le groupe d'experts dédié (Cf. projet 9) et également soumis pour approbation au cours de la réunion.

Préalablement à la proposition d'approbation de la LD révisée et du document support, de nombreuses discussions ont eu lieu en ce qui concerne le nombre limité de produits chimiques de catégorie 2 qui ne suffisaient pas à garantir l'efficacité de l'AD pour cette catégorie. Des échanges ont eu lieu entre le groupe d'experts, les porteurs de projets, les Pays-Bas et le secrétariat qui ont permis de résoudre les derniers points d'achoppement et de proposer une formulation adaptée dans le texte de la LD. Les deux documents ont été approuvés lors du WNT sans difficulté particulière.

A noter, dans ce même domaine, que la 3^{ème} édition du document Guide sur les IATAs lésions oculaires graves et l'irritation oculaire a été publiée en décembre 2024 ([Guidance Document on Integrated Approaches to Testing and Assessment \(IATA\) for Serious Eye Damage and Eye Irritation, Third Edition | OECD](#)).

LD 491 « Méthode d'essai d'exposition de courte durée *in vitro* pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves ou ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire grave »

Cette révision a été proposée pour répondre à une demande formulée lors d'une discussion au sein du groupe d'experts de l'OCDE sur l'irritation oculaire en ce qui concerne la révision de la **LD 467** détaillée ci-dessus. Il a en effet été identifié qu'une mise à jour de la **LD 491** était nécessaire pour inclure des informations sur l'application de la méthode STE0,5 pour les surfactants. La **LD 491** révisée a été approuvée en parallèle à l'approbation de la **LD 467** lors du WNT.

LD 497 « Approches définies pour la sensibilisation cutanée »

La révision de la **LD 497** portait sur trois aspects distincts :

- L'introduction d'une approche définie supplémentaire avec le modèle *in silico* d'évaluation du risque d'allergie cutanée (SARA) capable d'élaborer (approche statistique bayésienne) un résultat quantitatif pour le potentiel sensibilisant, permettant d'établir un point de départ pour l'évaluation quantitative des risques ;
- L'inclusion de méthodes similaires aux méthodes des DA (203 originales et ITS). Les sources d'information "me-too" concernent les essais *in chemico* et *in vitro* basés sur l'analyse des événements clés pour la sensibilisation cutanée ou de modèles *in silico* qui démontrent une performance et une fiabilité équivalentes à celles détaillées dans la version actuelle de la ligne directrice ;
- La révision des valeurs limites utilisées pour les modèles de prédiction DPRA des **LD 442C** et **LD 497**, développés pour les DA 203.

Les modifications de la LD, liées aux points 1 et 3, ont été approuvées sans difficulté particulière. En revanche, le point 2 a suscité de nombreux échanges complémentaires, principalement en ce qui concerne les modèles QSAR :

- Un questionnement sur les performances des modèles sur la base des formats de rapport des modèles QSAR (QMRF) ;
- Des erreurs constatées dans les QMRF des trois modèles QSAR : Leadscope Model Applier, iSafeRat et StopTox, inclus dans le projet de mise à jour de la LD. La Suède demandait la cohérence des versions entre le QMRF et le protocole figurant dans les annexes du projet de mise à jour de la LD ainsi que la vérification des déclarations FRAND par les développeurs du modèle ;
- Des préoccupations concernant les informations exclusives des modèles commerciaux.

Malgré certaines clarifications apportées, il a été acté que des discussions plus approfondies étaient nécessaires au sein du WNT sur la manière d'évaluer les modèles QSAR/*in silico* pour les lignes directrices. Une session distincte, postérieure à la réunion du WNT, a été organisée pour poursuivre la discussion sur les modèles QSAR relatifs à la **LD 497**, mais aucune avancée significative n'a eu lieu concernant leur acceptation. La **LD 497** a donc été approuvée sur la base des modifications liées aux points 1 et 3.

Révision ciblée de certaines lignes directrices afin d'intégrer la cryoconservation facultative des échantillons

La Commission Européenne a proposé une révision ciblée de certaines lignes directrices relatives à la section 2 et à la section 4 pour intégrer la possibilité de collecter et de conserver des échantillons par cryoconservation (Cf projet 9). L'inclusion de la cryoconservation facultative de tissus, organes et/ou individus dans les lignes directrices est en effet essentielle pour promouvoir l'utilisation à terme de données omiques dans le contexte des cadres réglementaires existants tels que REACH.

Les lignes directrices listées ci-après ont été amendées pour intégrer cette possibilité : **LD 203** « Poisson, essai de toxicité aiguë », **LD 210** « Poisson, essai de toxicité aux premiers stades de la vie », **LD 236** « Poisson, essai de toxicité aiguë au stade embryonnaire », **LD 407** « Toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs », **LD 408** « Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours », **LD 421** « Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement » et **LD 422** « Étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement ».

Les commentaires français relatifs à la description des modifications apportées par rapport à la version précédente des LD et la nécessité de mentionner les prélèvements effectués dans le rapport d'essai ont été pris en compte.

A la suite des échanges relatifs au codage/anonymisation des échantillons prélevés, il a été acté d'ajouter l'information « blinding Yes / No » pour les méthodes de la section 4 faisant l'objet d'une correction.

Harmonisation de certaines lignes directrices concernant les informations relatives à la position du marquage radioactif

Cette proposition suédoise avait pour objectif d'harmoniser la totalité des recommandations relatives au marquage radioactif des substances soumises à essais pour les quatre lignes directrices listées ci-dessous avec celles intégrées avec celles de la **LD 309** « Minéralisation aérobie dans les eaux superficielles – Essai de simulation de la biodégradation » :

- **LD 111** « Hydrolyse en fonction du pH » ;
- **LD 307** « Transformation aérobie et anaérobie dans le sol » ;
- **LD 308** « Transformation aérobie et anaérobie dans les sédiments aquatiques » ;
- **LD 316** « Phototransformation de produits chimiques dans l'eau – Photolyse directe ».

La précision suivante a été ajoutée dans les quatre LD : « *Cependant, la partie la plus stable n'inclut pas nécessairement le groupement fonctionnel pertinent de la molécule (qui peut lui conférer une propriété particulière, telle que la toxicité, la bioaccumulation, etc.). Si tel est le cas, il peut être approprié d'utiliser une substance d'essai marquée au ¹⁴C dans la partie fonctionnelle afin de suivre l'élimination de la propriété spécifique* ».

LD 431 « Corrosion cutanée *in vitro* : Essai sur modèle de peau humaine » et LD 439 « Irritation cutanée *in vitro* : Essai sur épiderme humain reconstitué »

Cette révision avait pour objectif de mettre à jour ces deux lignes directrices à la suite de l'arrêt de la commercialisation du modèle de peau reconstitué EpiSkin™ à la fin de l'année 2024. EpiSkin™ est l'une des deux méthodes de référence validées qui ont été utilisées pour définir les composants essentiels des standards de performance pour ces deux lignes directrices.

Parallèlement au dépôt du SPSF correspondant (Cf. projet 8), le secrétariat de l'OCDE et la France, en tant que pays leader, ont préparé les versions amendées de ces deux lignes directrices. Celles-ci ont été approuvées sans apporter de modifications par rapport aux versions transmises aux Coordinateurs Nationaux.

Conformément aux pratiques établies, une période transitoire de 18 mois sera assurée avant l'entrée en vigueur de la suppression des versions actuelles de ces lignes directrices. Par ailleurs, les données déjà générées avec EpiSkin™ resteront valables après la date de suppression et de nouveaux essais utilisant un autre modèle d'épiderme humain reconstitué ne seront pas nécessaires.

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

L'objectif de cette proposition japonaise était d'inclure le critère de sous-catégorisation du GHS pour le LLNA BrdU-ELISA dans la **LD 442B**. La validité scientifique de ce critère a été confirmée par le groupe d'experts de l'OCDE sur la sensibilisation cutanée. Ce critère de sous-catégorisation a ensuite été proposé au sous-comité du GHS, qui a

accepté de l'inclure dans le dernier document des Nations Unies (rev.10, 2023). Toutefois, la description du critère figurait dans une note de bas de page.

Ce positionnement de l'information a été motivé par le fait que le critère de sous-catégorisation n'a pas été inclus dans la **LD 442B** et le Japon souhaitait remédier à cette limite en révisant la ligne directrice. Celle-ci (Cf. projet 12) a été approuvée sans autre discussion au cours de la réunion.

LD 442C « Sensibilisation cutanée *in chemico* »

La révision a porté sur la mise à jour des valeurs limites utilisées pour les modèles de prédiction DPRA comme détaillé plus haut (révision de la **LD 497**).

LD 456 « Essai de stéroïdogénèse H295R »

En 2022, la **LD 456** a été révisée et une nouvelle procédure d'interprétation des données a été adoptée. Cette nouvelle procédure introduit un nouveau critère pour établir la positivité d'un résultat. Toutefois, il est récemment apparu que cette nouvelle procédure entraînait des changements dans les résultats de certains produits chimiques de référence (« proficiency chemicals »).

Ce problème a été mis en évidence par le travail de validation réalisé dans le cadre du projet de la plateforme PEPPER sur une amélioration de la **LD 456** (profilage LC-MS du métabolome H295R) et, par conséquent, une mise à jour était nécessaire afin d'aligner les préconisations en ce qui concerne les résultats attendus pour les substances de référence et les résultats générés sur les substances soumises à essai.

La LD révisée (Cf. projet 20) a été approuvée au cours de la réunion.

LD 492 « Méthode d'épithélium cornéen humain reconstruit pour l'identification de produits chimiques ne nécessitant pas de classification et d'étiquetage pour une irritation oculaire ou lésions oculaires graves »

La correction, de nature éditoriale, portait sur le logigramme de l'annexe VI a été approuvée sans autre modification.

AUTRES DOCUMENTS APPROUVES

Potentiel d'accumulation des nanomatériaux

Le projet d'élaboration d'un document guide relatif aux essais de bioaccumulation pour les nanomatériaux manufacturés a été initialement proposé par l'Espagne, le Royaume-Uni et la Finlande en 2014. Ce projet avait pour objectif de fournir des informations pour l'étude de la bioaccumulation des nanomatériaux manufacturés chez les poissons via l'eau et l'alimentation ; il porte principalement sur la mise en œuvre adéquate de la ligne directrice 305 ainsi que sur l'utilisation des données pour la détermination des facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration.

Une réorientation du projet a été entreprise en 2018 avec l'accord du WNT. Le projet de document guide qui en résulte, soumis à approbation, porte sur le potentiel d'accumulation des nanomatériaux métalliques et ne traite pas des nanomatériaux non métalliques, compte tenu des difficultés de leur détermination.

Les Etats-Unis ont émis des commentaires tardifs sur ce projet de document guide, principalement de nature éditoriale en insistant également sur la cohérence d'ensemble et la concision du document. L'ensemble des propositions a été pris en compte dans la version approuvée par le WNT.

Document guide 122 relatif à la détermination de la toxicité des produits chimiques pour les coléoptères coprophages (bousier) *Aphodius constans* et *Onthophagus taurus*

Ce projet de révision avait pour objectif principal l'intégration du protocole d'essai pour le bousier à cornes *Onthophagus taurus* en tant qu'annexe dans le document guide OCDE 122 (2010). L'inclusion d'*O. taurus* était initialement prévue dans le projet soumis en 2007, qui a abouti au document guide actuel avec *Aphodius constans* comme organisme test, mais à cette période, le protocole pour *O. taurus* n'était pas définitivement établi. Ce manque a été comblé au cours des dernières années.

Les propositions françaises de modifications du document, transmises dans les « late comments » (éditoriales et cohérence d'ensemble sur la description du fumier frais vs congelé), ont été prises en compte dans la version définitive approuvée.

Document guide 317 relatif aux essais de toxicité pour les nanomatériaux dans les sédiments et le milieu aquatique

Ce projet de révision, porté par l'Espagne et la France, avait pour objectif de réviser le document guide 317 afin d'inclure des annexes détaillées fournissant des recommandations techniques pour la conduite des essais les plus couramment utilisés dans un cadre réglementaire avec les nanomatériaux : **LD 201** « Algues d'eau douce et cyanobactéries, essai d'inhibition de la croissance », **LD 202** « *Daphnia sp.*, essai d'immobilisation immédiate » et **LD 203** « Poisson, essai de toxicité aiguë ». Il s'agissait de compléter les recommandations générales déjà présentes dans le document guide de façon à générer des résultats robustes et reproductibles. Ces annexes ont été rédigées sur la base des travaux expérimentaux réalisés dans le projet Européen H2020 NanoHarmony et présentées sous la forme de logigrammes décisionnels. L'influence des modalités d'exposition, la prise en compte des interférences avec les méthodes de quantification de la biomasse algale ou encore la réalisation d'essais limites ont été considérées pour l'élaboration de ces annexes.

Les phases de consultations, interne au groupe d'experts et publiques, ont suscité de nombreux commentaires (Allemagne, Etats-Unis, Pays-Bas, UE), notamment sur l'articulation des annexes avec le texte du document guide (renvois aux sections pertinentes, potentielles incohérences concernant la préparation des solutions stocks et la recommandation d'essais limites...) ainsi que sur l'utilité des résultats de certains essais comparatifs. Les derniers points bloquants repris dans les « late comments » ont été soldés avant la réunion du WNT ; ce qui a permis l'approbation de la version révisée sans difficultés particulières.

Document guide 286 sur les bonnes pratiques relatives aux méthodes *in vitro* (GIVIMP)

Ce projet de révision avait pour objectif d'inclure des critères complémentaires dans les bonnes pratiques applicables aux méthodes *in vitro* pour permettre aux entités intéressées par l'utilisation de sérum et autres réactifs humains (ex. sérum, microsomes) de vérifier que toutes les questions éthiques relatives à la production et à la sécurité ont été prises en compte par les fournisseurs.

Ces exigences en termes d'information avaient été débattues lors d'un workshop de l'OCDE afin de prendre en compte plusieurs aspects liés à la procédure de don (y compris la santé du donneur), la protection des personnes censées utiliser ce matériel en laboratoire, l'autorisation du donneur pour une utilisation commerciale, la rémunération des donneurs et le potentiel d'exploitation des populations à faible revenu, la traçabilité du sérum et les exigences en ce qui concerne les Bonnes Pratiques de Laboratoire.

→ Points d'actualité

Projet de ligne directrice sur la pulvérulence des nanomatériaux

Le Secrétariat a expliqué, en introduction de la réunion des Coordinateurs Nationaux que le projet de ligne directrice n'était pas soumis à approbation lors de la réunion, en raison d'une question soulevée par un expert du Royaume-Uni concernant les aspects de copyright par rapport aux normes CEN/TC 352 « Nanotechnologies », reprises partiellement dans le projet de ligne directrice. Les réponses aux commentaires ainsi que le projet de ligne directrice n'ont donc pas été discutés dans l'attente d'un échange avec le CEN pour valider les modalités de référencement de ses normes dans cette future ligne directrice.

Le WNT a convenu d'approuver le projet de ligne directrice par procédure écrite si les aspects normatifs avec le CEN étaient résolus à court terme, afin d'éviter de perdre une année.

Ces aspects de copyright ont conduit à une discussion plus générale sur les interactions entre l'OCDE et les organismes de normalisation (ISO, CEN...), plusieurs autres sujets du programme de travail pouvant être communs aux deux types de structure (remplacement de la tourbe dans les essais d'écotoxicité sur organismes terrestres, révision du document guide sur les statistiques...). Les modèles de publication et de diffusion des documents varient en effet d'une structure à l'autre (par exemple, l'OCDE est open source, les normes sont payantes).

Le Secrétariat a rédigé un document sur la base des retours des Coordinateurs Nationaux qui clarifie la justification de l'élaboration des Lignes directrices de l'OCDE et les objectifs/domaines d'application de certaines normes (par exemple, qualité des sols et de l'eau, équipements de laboratoire de haute technologie, définition et caractérisation des matériaux pour applications industrielles) élaborées par d'autres organismes de normalisation. L'objectif de ce document était de mieux faire connaître et de reconnaître les différences, ainsi que de permettre aux pays membres de l'OCDE de prendre des décisions pertinentes lors de l'inscription de nouveaux projets au programme de travail et éviter la duplication des actions, compte tenu des limites de ressources des pays et du Secrétariat. Le formulaire de dépôt de nouveau projet (SPSF) a ainsi été modifié pour intégrer la connaissance des actions normatives parallèles.

Activités du groupe de travail sur les expositions de l'OCDE (WPEA)

La seconde édition du document "Internationally Harmonised Functional, Product and Article Use Categories, Second Edition" est maintenant en ligne sur le site de l'OCDE (https://www.oecd.org/en/publications/internationally-harmonised-functional-product-and-article-use-categories-second-edition_2e7db924-en.html).

La révision de ce document a été réalisée par le groupe de travail sur les expositions (WPEA) de l'OCDE, sous le pilotage de l'Agence Européenne des substances chimiques (ECHA). Ce document permet notamment d'établir la correspondance et l'harmonisation des descripteurs avec ceux proposés dans le document guide de l'ECHA « Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: R12: Use Description. »

Cette harmonisation et sa mise en œuvre pourraient permettre de mieux tracer les usages des substances préoccupantes, y compris dans des bases de données internationales, favoriser la recherche de substituts et faciliter les travaux de priorisation.

Mise à jour des outils informatiques de l'OCDE



IUCLID (International Uniform Chemical Information Database). IUCLID est l'interface recommandée pour rapporter de façon standardisée les résultats d'essais, en particulier dans le cadre de la soumission d'un dossier réglementaires (REACH, par exemple). Il s'appuie sur les modèles harmonisés de l'OCDE (OECD Harmonized Template ou OHT).

- Le 27 mai 2025, une mise à jour majeure d'IUCLID 6 (v9.0.1) a été publiée. Elle comprend des modifications, améliorations et corrections pertinentes pour tous les utilisateurs d'IUCLID, ainsi que des mises à jour spécifiques à certains groupes d'utilisateurs (changements de format, améliorations de la génération de rapports, etc.).
- Le 28 mai 2025, l'OCDE a également publié la 4^{ème} version du rapport "Customisation Opportunities of IUCLID for the Management of Chemical Data" qui permet d'envisager les prochains développements de IUCLID (<https://doi.org/10.1787/d8db13f7-en>).



Mise à jour technique d'eChemPortal – 16 juin 2025



Le portail eChemPortal de l'OCDE (eChemPortal: Global Portal to Information on Chemical Substances | OECD) donne accès à des informations en ligne sur les propriétés, dangers et risques des substances chimiques présentes dans l'environnement, les produits de consommation et les lieux de travail. Il permet aux utilisateurs de consulter gratuitement des données issues de nombreuses bases réglementaires internationales.

L'OCDE a publié une mise à jour technique du portail eChemPortal comprenant :

- L'adaptation du catalogue de propriétés aux dernières mises à jour des modèles harmonisés de l'OCDE (OHT), en cohérence avec IUCLID 6 ;
- Des améliorations du système d'alimentation des données pour les sources externes ;
- Des ajustements du code pour s'aligner sur les nouveaux formats de REACH-IT ;
- Quelques améliorations mineures de l'interface utilisateur.

QSAR Toolbox v4.8 –Key Updates QSAR Toolbox 4.8 – Version 4.8 prévue en juillet 2025

QSAR TOOLBOX

La [QSAR Toolbox](#) de l'OCDE est un outil gratuit qui aide à évaluer les dangers des substances chimiques en utilisant des méthodes de prédiction (QSAR, analogies, regroupements). Elle est largement utilisée pour soutenir les évaluations réglementaires sans recourir à des tests sur animaux.

La version 4.8, attendue en juillet 2025, apportera plusieurs nouveautés :

- Intégration de la base de données EFSA MetaPathresidues ;
- Mise à jour des profils Cramer et des profils P, B et T de l'ECHA ;
- Amélioration de l'importation des données liées au métabolisme ;
- Extension du plug-in TEDRA (Toolbox Extended Data Retrieval and Aggregation) pour correspondre à la section QAF ;
- Mise à jour de TEDRA pour assurer la compatibilité avec la dernière version d'IUCLID.

TEDRA est un plug-in pour permettre l'intégration entre IUCLID et la QSAR Toolbox de l'OCDE.

→ Consultations publiques

Aucune consultation actuellement.

→ Appel à experts

Candidats potentiels pour des « Peer review »

- 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.
- Me-Too validation of the reconstructed human epidermis Epiderm model for the EpiSensA method.

Biostatisticiens

- Revision of *in vivo* genotoxicity test guidelines' "Evaluation and Interpretation of Results" and "Test Report" language

→ 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).