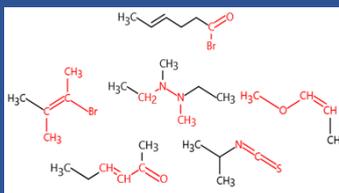
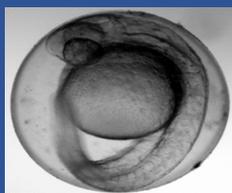
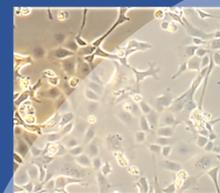


LES INFORMATIONS DE LA COORDINATION NATIONALE POUR LES LIGNES DIRECTRICES DE L'OCDE



Ineris - 206992 - 2757853 - v.1.0

DECEMBRE 2022

Éditorial

La phase de soumission des nouveaux sujets (SPSF) en vue de leur intégration dans le programme de travail des lignes directrices de l'OCDE vient de s'achever. Ces propositions ont été communiquées aux Coordinateurs Nationaux des différents Pays Membres afin que ceux-ci se positionnent sur la pertinence de développer ces thématiques et de définir leurs niveaux d'implication respectifs. Ils ont désormais jusqu'au 13 janvier 2023 pour se prononcer sur ces nouveaux sujets et transmettre leurs commentaires. Les chefs de projet auront ensuite jusqu'à la fin du mois de février pour répondre à ces remarques et réviser si nécessaire les SPSF. La décision ou non d'intégrer ces sujets dans le programme de travail des lignes directrices sera prise lors de la réunion annuelle des Coordinateurs Nationaux en avril 2023.

La présente lettre d'information est plus particulièrement consacrée à la description de ces propositions. Il convient de noter le pourcentage significatif de propositions portées par la France de façon individuelle ou en coanimation avec d'autres Pays Membres.

Si vous souhaitez réagir et vous positionner sur ces propositions, les coordonnées de vos interlocuteurs sont reprises à la dernière page de cette lettre d'information.

→ Nouveaux sujets proposés

NOUVELLES LIGNES DIRECTRICES

- **Avian *in ovo* screening assay for sex steroid hormone disrupting properties** (pilotes : Japon, France)

Cette proposition porte sur le développement d'un essai permettant de détecter les propriétés de perturbation des hormones stéroïdes sexuelles, c'est-à-dire les activités œstrogéniques/anti-œstrogéniques et androgènes/anti-androgènes des substances chimiques chez les oiseaux. Cette méthode est basée sur un test d'exposition *in ovo*. De plus, ce test a la possibilité d'incorporer une méthode de culture d'embryons dans des coquilles d'œuf de substitution. Dans cet essai, les activités œstrogéniques/anti-œstrogéniques des substances chimiques peuvent être évaluées sur la base de la féminisation des organes reproducteurs, et les activités androgènes/anti-androgènes sur la base des réponses anaboliques des glandes cloacales dans l'embryon. Elle peut être appliquée à deux espèces : le poulet commun (*Gallus domesticus*, Leghorn blanche) et la caille japonaise (*Coturnix japonica*). La plateforme PEPPER porte les travaux sur la Leghorn blanche qui ne couvre à ce stade que la mesure des activités œstrogéniques/anti-œstrogéniques.

- **Stably transfected human retinoic acid receptors hRARs transcriptional activation assay for detection of agonistic and antagonist activity of chemicals towards hRARs** (pilotes : France, Suède)

À l'heure actuelle, il n'existe pas de ligne directrice permettant d'évaluer les effets des xénobiotiques pour les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR). Afin de combler ce manque la France (plateforme PEPPER), en coanimation avec la Suède, a soumis un projet de ligne directrice portant sur l'application d'une lignée cellulaire transfectée de manière stable (HRLN) exprimant le gène rapporteur luciférase spécifiquement activé par les hétérodimères RXR-RARs (RXR = récepteur X de rétinoïdes) en présence d'un ligand. En effet, les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) sont des facteurs de transcription de la superfamille des récepteurs nucléaires. Les RARs forment des hétérodimères

avec les RXRs. Les hétérodimères RARs-RXR α sont impliqués dans un large éventail de processus physiologiques clés, notamment l'embryogenèse, la différenciation et l'arrêt de la croissance.

Il existe trois sous-types distincts de RAR : le RXR α est prédominant dans le foie, les reins et le cerveau tandis que le RAR β est exprimé dans les cellules endothéliales et les monocytes alors que RAR γ est fortement exprimé dans les muscles squelettiques et cardiaques et le cerveau. Leurs ligands incluent les rétinoïdes endogènes et synthétiques tels que l'acide tout-trans rétinoïque, l'acide 9-cis-rétinoïque et le TNPB (un analogue structural de l'acide rétinoïque).

L'importance de cette voie de signalisation a déjà été soulignée dans le document de l'OCDE sur l'état de l'art concernant les nouvelles approches pour l'évaluation des perturbateurs endocriniens (« Detailed Review Paper » 178), ainsi que dans la revue détaillée sur le système de signalisation cellulaire des rétinoïdes (« Detailed Review Paper » 343).

- **Development of a new Test Guideline for the *in vitro* γ H2AX/phospho-Histone H3 assay, a multiplexed biomarker approach that provides genotoxic mode of action information** (pilotes : France, Allemagne)

L'objectif de ce projet, porté par la France en coanimation avec l'Allemagne, est le développement d'une ligne directrice pour la méthode *in vitro* H2AX/pH3. La première étape consistera à préparer une revue détaillée (DRP) et un rapport de validation qui comprendra une analyse rétrospective de toutes les études disponibles publiées avec cette méthode afin d'en évaluer la performance prédictive.

La grande valeur ajoutée de cette méthode réside dans la caractérisation de biomarqueurs d'effet pouvant prédire la génotoxicité tout en donnant un aperçu du mode d'action génotoxique (aneugène ou clastogène), une information importante pour une caractérisation complète des mutagènes.

Après l'écriture d'un DRP et l'évaluation de la performance prédictive, une étude permettra d'analyser comment cette méthode peut être appliquée pour améliorer l'évaluation toxicologique des substances chimiques, en termes de compréhension mécanistique et de principes 3R.

RÉVISION DE LIGNES DIRECTRICES EXISTANTES

- **Water- sediment *Myriophyllum spicatum* toxicity test (TG 239)** (pilote : Allemagne)

Cette proposition de révision s'inscrit dans le même cadre que celle qui a déjà été soumise l'année dernière pour les 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'agit de corriger quelques imprécisions et incohérences, dont certaines d'entre elles ont déjà été soulevés dans le cadre des évaluations de l'EFSA. Les principaux objectifs de cette proposition sont 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.

- ***In Vitro* Skin Sensitisation ARE-Nrf2 Luciferase Test Method (TG 442D)** (pilote Japon)

Le Japon a proposé l'inclusion dans la ligne directrice 442D de la méthode d'essai α -Sens $^{\text{®}}$ en qualité d'essai " me-too ". Il s'agit d'une méthode sans sérum fœtal bovin basé sur un double test de dosage d'expression de luciférase pour détecter à la fois l'activité transcriptionnelle médiée par l'élément de réponse antioxydant (ARE) et la viabilité cellulaire. Après l'adoption de cette méthode au sein de la TG442D, la mise à jour de la ligne directrice 497 (approches définies pour la sensibilisation cutanée) sera aussi proposée.

- **Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation *In Vitro* Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists** (pilote : Royaume-Uni)

Le Royaume-Uni a proposé la suppression ou le retrait du protocole LUMI dans la PBTG 455 du fait des problèmes relatifs à la disponibilité de la lignée cellulaire VM7Luc4E2. Cette modification de la PBTG devrait être applicable jusqu'à ce qu'un support adéquat soit fourni pour garantir que les cellules sont disponibles dans une banque de cellules publique, que des certificats d'analyses sont disponibles et que des données historiques soient consultables pour permettre la résolution des questions de critères de performance.

- **Defined Approaches for Serious Eye Damage and Eye Irritation** (pilote : France)

Cet ajout vise à étendre le domaine d'application de la TG 467 aux produits chimiques solides en utilisant une combinaison d'approches *in vitro*. En effet, une analyse rétrospective des données sur les "nouveaux produits chimiques" notifiés dans le cadre de la directive 67/548/CEE, a montré que la majorité de ces produits chimiques étaient des solides et qu'une extension du domaine d'application vers ces substances représenterait une avancée majeure.

- **Defined Approaches on Skin Sensitisation** (pilote : France)

Cette proposition française a pour objectif d'inclure une « approche définie » basée sur du réseau bayésien (modèle graphique probabiliste au sein duquel chaque nœud représente une variable pouvant prédire la toxicité) dans la ligne directrice 497 de l'OCDE. Cette inclusion putative suppose que l'étude de faisabilité pilotée par le Royaume-Uni et axée autour de la qualification de l'approche bayésienne SARA (« Skin Allergy Risk Assessment » prouvera la fiabilité de cette méthode statistique.

- **Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) *In Vitro* Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity** (pilotes : Japon, Royaume-Uni)

Selon des études conduites par le Royaume-Uni et le Japon, les exigences réglementaires en termes de performance prédictive de cette méthode *in vitro* ne correspondent pas à la réalité opérationnelle vérifiée auprès de plusieurs CRO. Par conséquent de nouveaux standards de performance ont été proposés.

NOUVEAUX DOCUMENTS GUIDES

- **Efficacy of pressurized aerosols for control of flying and crawling insects** (pilote : Allemagne)

Le document guide, proposée par l'Allemagne, a pour objectif de présenter les méthodes reconnues et harmonisées pour tester l'efficacité des aérosols insecticides sous pression pour le contrôle des insectes volants et rampants. La description des méthodes, qui couvrent les essais en chambre de Peet-Grady, devrait contribuer à faciliter l'autorisation dans le cadre des différentes législations sur les biocides. Ces travaux ont été initiés au sein du groupe de travail de l'OCDE sur les biocides.

RÉVISION DE DOCUMENTS GUIDES EXISTANTS

- **Guidance Document 34 on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment** (pilote : Commission Européenne /JRC)

Le document guide 34 est une référence incontournable dans le domaine de la validation et l'acceptation internationale des méthodes d'essai pour l'évaluation de la toxicité des substances chimiques depuis sa publication en 2005 et sur la base de principes convenus lors d'un atelier de l'OCDE ayant eu lieu en 1996. Depuis cette période, la toxicologie a énormément évolué, et avec elle le nombre et le type de méthodologies disponibles pour évaluer le danger des produits chimiques. Même si les principes fondamentaux de la validation inscrits dans le document GD 34 sont toujours valables, plusieurs aspects liés au processus de validation ne reflètent pas l'état actuel des connaissances. Pour ces raisons le JRC a proposé de mettre à jour ce document guide car il est largement reconnu que les processus utilisés au cours des dernières décennies pour la validation et l'acceptation internationale doivent être adaptés afin d'encourager l'adoption rapide de nouvelles approches biologiquement pertinentes.

- **Guidance Document on the Determination of the Toxicity of a Test Chemical to the Dung Beetle *Aphodius constans*** (pilote : Allemagne)

L'objet principal de ce projet est l'inclusion 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 problème a été résolu au cours des dernières années. Le projet actuel mènerait à bien le projet initial de 2007 et un document guide combinant deux espèces avec des stratégies de reproduction différentes serait disponible.

AUTRES TRAVAUX / DOCUMENTS

- **Detailed Review Paper to facilitate the Development of Test Methods to Predict the Respiratory Sensitisation Potential of Substances** (pilotes : Pays-Bas, Autriche, Etats-Unis, Luxembourg, ICAPO)

Malgré sa grande pertinence toxicologique, il y a un manque de méthodes d'essai ou d'approches réglementairement acceptées pour la sensibilisation respiratoire. Pour cette raison, un consortium de Pays Membres et ICAPO proposent d'élaborer une revue détaillée afin d'éclairer l'acceptation réglementaire des méthodes d'essai ou des approches intégrées qui traitent des événements clés de la voie des effets indésirables (AOP) pour la sensibilisation respiratoire (RS) par des produits chimiques organiques de faible poids moléculaire.

Cette revue détaillée étayera l'état de l'art en termes de mécanismes biologiques pouvant induire une sensibilisation respiratoire ; elle résumera les approches toxicologiques disponibles, leur adéquation réglementaire, ainsi que leur pertinence biologique pour l'homme. Grâce à ce travail, il sera possible de caractériser les besoins réglementaires, en vue du développement d'une ou plusieurs IATA.

→ Points d'actualité

- **Publication de documents guides**

Les deux documents suivants viennent d'être publiés à la fois dans la série de documents « Essais et Evaluation » et dans la série de documents sur les biocides :

- Méthodes de laboratoire pour évaluer la performance des produits biocides contre les punaises de lit *Guidance Document on Laboratory Product Performance Testing Methods for Bed Bug Biocide Products, Series on Testing and Assessment No. 371, Series on Biocides No. 19* ([http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/cbc/mono\(2022\)38&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/cbc/mono(2022)38&doclanguage=en));
- Essais en laboratoire et en conditions simulées d'utilisation d'évaluation de l'efficacité des appâts et des répulsifs contre les fourmis tropicales à usage intérieur, *Guidance Document on Laboratory and Simulated-use Testing the Efficacy of Baits and Repellents against Tropical Ants for Indoor Use, Series on Testing and Assessment No. 372, Series on Biocides No. 20* ([http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/cbc/mono\(2022\)39&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/cbc/mono(2022)39&doclanguage=en)).

Le document guide suivant a été publié dans le contexte des travaux du groupe de travail sur l'évaluation des dangers (WPHA) :

- *Occupational Biomonitoring Guidance Document*. OECD (2022), OECD Series on Testing and Assessment, No. 370, Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD.

Ce document guide sur la biosurveillance professionnelle (i) présente les approches actuelles utilisées pour dériver les valeurs de biosurveillance et (ii) fournit des recommandations harmonisées à l'échelle mondiale sur la manière de dériver et d'appliquer les valeurs de la biosurveillance professionnelle.



▪ Séminaire « technologies émergentes »

Les technologies émergentes couvrent un large éventail de nouvelles méthodologies comme, par exemple, les batteries d'essais *in vitro*, les organoïdes, et les organes sur puce. Ces technologies, offrent la possibilité de normaliser et d'harmoniser des nouvelles approches au sein des lignes directrices en particulier pour les effets toxicologiques complexes. Afin d'accélérer la prise en compte réglementaire des technologies émergentes, l'OCDE a organisé, le 1-2 décembre 2022, un séminaire destiné aux coordinateurs nationaux et intitulé « Comment se préparer aux technologies émergentes ? ».

Ce séminaire a été précédé par une série de webinaires de sensibilisation sur des questions prioritaires telles que : « les principes essentiels de la validation », « la reproductibilité des méthodes *in vitro* », « la modélisation probabiliste d'informations quantitatives », « la mise à disposition de données (éco)toxicologiques de référence », et les « expériences d'autres organisations normatives en matière de technologies émergentes ». L'atelier a permis d'identifier les domaines dans lesquels il serait opportun d'élaborer des nouvelles orientations : l'évaluation harmonisée de l'état d'avancement d'une méthode pour des finalités réglementaires, l'adaptation du concept de standard de performance aux technologies émergentes, la place des méthodes non autonomes au sein du programme sur les lignes directrices, la validation de batteries de tests, le recrutement de laboratoires pour les essais circulaires, l'amélioration des rapports des études (éco)toxicologiques. Chacun de ces domaines a fait objet d'ateliers de réflexion et les conclusions principales devraient faire objet d'un document public mis à disposition par l'OCDE.

▪ Mise à disposition sur le site de l'Ineris d'informations sur le programme des lignes directrices

L'Ineris assure depuis plus de quinze ans, une coordination nationale pour la France, dans le cadre de sa mission d'appui auprès du ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires. Pour vous permettre d'en savoir plus sur ces activités, de nouvelles pages web sont désormais disponibles sur [ineris.fr](https://www.ineris.fr) :

- Activités de l'Ineris à l'OCDE
<https://www.ineris.fr/fr/recherche-appui/risques-chroniques/substances-chimiques-agents-physiques/activites-ineris-ocde>
- Les lignes directrices de l'OCDE
<https://www.ineris.fr/fr/recherche-appui/risques-chroniques/substances-chimiques-agents-physiques/activites-ineris-ocde-2>
- Activités portées par la France au sein de l'OCDE
<https://www.ineris.fr/fr/recherche-appui/risques-chroniques/substances-chimiques-agents-physiques/activites-ineris-ocde-0>
- Groupe de travail sur l'évaluation des dangers (WPHA)
<https://www.ineris.fr/fr/recherche-appui/risques-chroniques/substances-chimiques-agents-physiques/activites-ineris-ocde-3>
- Groupe de travail sur l'évaluation des expositions (WPEA)
<https://www.ineris.fr/fr/recherche-appui/risques-chroniques/substances-chimiques-agents-physiques/activites-ineris-ocde-3>

La lettre d'information de la coordination nationale pour les lignes directrices de l'OCDE est également accessible depuis ce site. Vous trouverez également ici les anciens numéros :

<https://www.ineris.fr/fr/recherche-appui/risques-chroniques/substances-chimiques-agents-physiques/activites-ineris-ocde-1>.

▪ Focus sur les Approches intégrées de tests et d'évaluation (IATA)

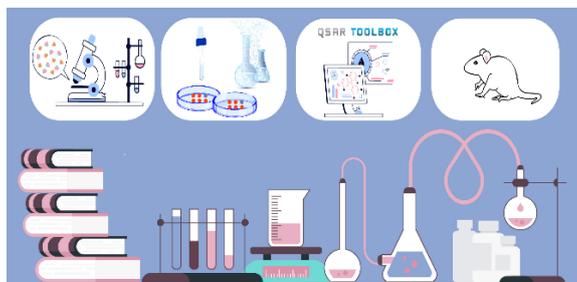
Depuis 8 ans, l'OCDE a mis en place un groupe d'experts qui a pour objectif le partage d'expérience sur ces approches et d'évaluer l'applicabilité réglementaire des IATAs (Integrated Approaches to Testing and Assessment) au moyen d'études de cas. Ces études de cas sont traitées selon un cycle annuel qui comprend la soumission par les auteurs et la présentation de l'étude de cas au groupe d'experts, une période de commentaires, et la revue de la version amendée du document avant publication.

Un contexte réglementaire et un type d'évaluation sont associés à chacune de ces études de cas : approches groupées et lecture croisée, screening ou encore évaluation d'une propriété de danger par exemple, les premiers étant les plus représentés parmi les études de cas. A ce jour, 35 études de cas ont été finalisées, portant sur différents types d'effets, en particulier, la toxicité à dose répétée, et la neurotoxicité développementale. Pour 2023, les études de cas porteront notamment sur les effets cancérigènes.

Chaque fin de cycle intègre aussi un retour d'expérience sur les leçons apprises lors de la revue de ces études de cas. Ces considérations sont rassemblées dans un document mis à jour régulièrement qui discute les principaux besoins en termes de développements méthodologiques et de documents afin de faciliter l'acceptabilité réglementaire des IATAs.

Les pays et parties intéressées peuvent proposer une étude de cas pour chaque cycle annuel de revue.

Pour en savoir plus :



(Source : OCDE <https://oe.cd/iata>)

Consulter le site de l'OCDE :

<https://oe.cd/iata>

Revoir le webinar introductif aux IATAs (en anglais) :

- Enregistrement vidéo : [Webinar on Integrated Approaches to Testing and Assessment \(IATA\) concepts and OECD Case Studies - YouTube](#)
- [Présentations](#)

▪ Mise à disposition d'un centre de ressources (Dashboard) pour les documents guides pertinents pour l'élaboration ou l'évaluation d'Approches intégrées de tests et d'évaluation (IATA)

L'OCDE met à disposition un ensemble de documents d'aide à l'élaboration ou à l'évaluation des IATAs ([consulter ici](#)). Les ressources rassemblées ici en un lieu unique proviennent de l'OCDE, mais incluent aussi les guides utilisés dans des contextes réglementaires par les pays membres, ainsi que des revues robustes ou encore les actes de workshops. Ces documents concernent, outre les documents généraux sur les IATAs, la prise en compte des incertitudes, ou du « weight of evidence », et peuvent être recherchés par thématique telles que AOP, qualité des données, évaluation des données, exposition multiple aux produits chimiques, la prise en compte de la toxicocinétique, des approches *in silico*, des approches *in vitro*, des omiques, ou encore des guides pour la revue systématique ou l'utilisation des TTCs.

Le Dashboard précise avec un court résumé en quoi ces documents peuvent être utiles pour l'étude des IATAs, si la prise en compte des incertitudes spécifique est traitée et si des formats sont disponibles pour aider à la rédaction des différents items.

→ Consultations publiques en cours

Les documents ci-dessous sont actuellement soumis à consultations publiques :

- Draft new Study Report on applicability of the key event-based TG 442D for *in vitro* skin sensitisation testing of nanomaterials, jusqu'au **31 janvier 2023**, <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/section4-health-effects.htm>.
- Draft new Guidance Document on Integrated Approach to Testing and Assessment (IATA) for Phototoxicity, jusqu'au **1er février 2023**, <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/section4-health-effects.htm>.
- Validation report and Peer review report of the Epidermal Sensitisation Assay (EpiSensA), jusqu'au **8 février 2023**, <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/draft-guidance-review-documents-monographs.htm>.
- Draft updated Interleukin-8 Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay), in Annex 3 of TG 442E on *in vitro* skin sensitization, jusqu'au **8 février 2023**, <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/draft-guidance-review-documents-monographs.htm>.

→ 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).