

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

Juin 2019



Cette lettre d'information reprend les éléments marquants du programme des lignes directrices de l'OCDE pour ce premier semestre. Elle présente les principales décisions prises lors de la réunion annuelle (9 - 12 avril) notamment la sélection des nouveaux sujets en vue de leur intégration dans le programme de travail et l'adoption des différents documents (lignes directrices nouvelles ou révisées, documents guides...).

## Nouvelles lignes directrices publiées

### Section 2 : Effets sur les systèmes biologiques

- ✓ **TG 248:** Xenopus Eleutheroembryo Thyroid Assay (XETA).

### Section 4 : Effets sur la santé

- ✓ **TG 494:** Vitrigel-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage.
- ✓ **TG 495:** ROS (Reactive Oxygen Species) Assay for Photoreactivity.

## Révisions publiées de lignes directrices

### Section 2 : Effets sur les systèmes biologiques

- ✓ **TG 203:** Fish, Acute Toxicity Test.

### Section 4 : Effets sur la santé

- ✓ **TG 431:** *In Vitro* Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Test Method.
- ✓ **TG 432:** *In Vitro* 3T3 NRU Phototoxicity Test.
- ✓ **TG 439:** *In Vitro* Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method.
- ✓ **TG 442C:** *In Chemico* Skin Sensitisation. Assays Addressing the Adverse Outcome Pathway key event on covalent binding to protein.
- ✓ **TG 456:** H295R Steroidogenesis Assay (*correction mineure; ajout d'une note sous le Tableau 2 concernant les produits chimiques du test d'aptitude*).
- ✓ **TG 492:** Reconstructed Human Cornea-like Epithelium (RhCE) Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage.

## Projet de ligne directrice non adopté

### Section 4 : Effets sur la santé

- ✓ *In Vitro* Macromolecular test method for identifying 1) chemicals requiring classification for serious eye damage, and 2) chemicals not requiring classification for serious eye damage or eye irritation (*certaines des questionnements soulevés lors de la revue de l'ESAC n'ont pas été traités de façon satisfaisante*).

## Autres documents transmis à la Réunion Conjointe du Comité des Produits Chimiques et du Groupe de Travail sur les Produits Chimiques, les Pesticides et la Biotechnologie de l'EPOC pour déclassification.

### Documents guides révisés

- ✓ Guiding Principles on Good Licensing Practices for Protected Elements in TGs (voir section "Points d'information divers").

### Autres documents

- ✓ Validation Report of Xenopus Eleutheroembryonic Thyroid Assay (XETA) for the detection of the Thyroid Active Substances (TG 248).
- ✓ Reports of the Peer Reviews of the epiCS<sup>®</sup> and Skin<sup>+</sup><sup>®</sup> Test Methods in View of Their Inclusion in Test Guideline 439 On *In Vitro* Skin Irritation (TG 439).
- ✓ Report of the Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) Validation Study (TG 442C).
- ✓ Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) -Report of the Peer Review Panel (TG 442C).
- ✓ Performance Standards for the Assessment of Proposed Similar or Modified *In Vitro* Skin Sensitisation DPRA and ADRA Test Methods (TG 442C).
- ✓ Report of the Validation Study of the MCTT<sup>TM</sup> human Cornea-like Epithelium (hCE) Eye Irritation Test (EIT) (TG 492).
- ✓ The MCTT<sup>TM</sup> human Cornea-like Epithelium (hCE) Eye Irritation Test (EIT) - Report of the Peer-Review Panel (TG 492).
- ✓ Validation Study of the Vitrigel-Eye Irritancy Test Method (TG 494).
- ✓ Vitrigel-Eye Irritancy Test Method - Report of the Peer Review Panel (TG 494).

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

Le pilote des projets est indiqué entre parenthèses

### Propositions de nouvelles lignes directrices

- ✓ Determination of Surface Hydrophobicity of Manufactured Nanomaterials (Commission Européenne).
- ✓ Determination of the Dustiness of Manufactured Nanomaterials (France & Danemark).
- ✓ Growth Inhibition Test for the Rooted, Emergent Aquatic Macrophyte, *Glyceria maxima* (Pays-Bas & Royaume-Uni).
- ✓ Fish Cell Line Acute Toxicity Test - RTgill-W1 Cell Line Assay (Suisse & Norvège).
- ✓ Acute Contact Toxicity Test for the solitary living Mason Bee (*Osmia spp.*) (Suisse).
- ✓ *Hyalella azteca* Bioconcentration Test (HYBIT) (Allemagne & France).
- ✓ Two Defined Approaches for Ocular Toxicity Predictions Based on *In Vitro* Bottom-Up Approach Combined with Physico-Chemical Properties (France).
- ✓ *In Vitro* Phototoxicity Test Using the Reconstructed Human Epidermis (RhE) for Identifying Phototoxic Chemicals Upon Exposure to Skin (Etats-Unis).
- ✓ *In Vitro* Genotoxicity Test for Dermal Exposure using 3D Skin Models (Allemagne & France).

### Révisions de lignes directrices existantes

- ✓ TG 234: Fish Sexual Development Test: inclusion of thyroid endpoints in OECD fish Test Guidelines (Danemark & Suisse)

*Objectif: Evaluation de la pertinence d'utiliser différents paramètres indicateurs d'une perturbation thyroïdienne chez les poissons tels que le développement oculaire et gonflement antérieur de la vessie natatoire ; le projet sera mené en deux étapes avant de proposer une révision de la TG 234 : Analyse bibliographique pour la sélection des paramètres les plus pertinents et étude de validation.*

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

### Révisions de lignes directrices existantes (suite)

- ✓ **TG 442C:** *In Chemico* Skin Sensitisation. Assays addressing the Adverse Outcome Pathway key event on covalent binding to proteins (Suisse & Allemagne);  
*Objectif: Ajout, en annexe de la TG 442C, d'une méthode quantitative du test DPRA, intégrant une évaluation cinétique et dynamique (multiples points de mesure et concentrations) de la réactivité du peptide, et permettant de distinguer entre les sous-catégories 1A et 1B du GHS.*
- ✓ **TG 491:** Applicability Domain for the Short Time Exposure (STE) Test Method for Ocular Toxicity Predictions (Japon);  
*Objectif: Elargissement du domaine d'application de la méthode STE aux substances fortement volatiles. Le remplacement du solvant (huile minérale) permet de réduire les faux positifs et ainsi d'améliorer la prédiction pour les substances volatiles ne relevant d'aucune classification.*

### Propositions de nouveaux documents guides

- ✓ Determination of Solubility and Dissolution Rate of Nanomaterials in Water and Relevant Synthetic Biological Media (Danemark & Allemagne);  
*Objectif: Elaboration d'un document d'orientation pour la détermination de la limite de solubilité et de la vitesse de dissolution des matériaux dispersibles (y compris les nanomatériaux manufacturés) dans les milieux d'essai. Le document d'orientation donnera en outre des recommandations sur la manière d'utiliser les données à des fins de modélisation. Enfin, le document guide devrait proposer un programme d'essais par étape pour générer des données pouvant être utilisées pour le read-across, le grouping et l'évaluation des risques.*
- ✓ Environmental Abiotic Transformation of Nanomaterials (Autriche);  
*Objectif: Proposition d'un cadre conceptuel sur la manière d'aborder la transformation abiotique des NMs dans le cadre de l'évaluation des risques. Celui-ci sera établi en définissant les réactions et les voies de transformation pertinentes, les procédures expérimentales pour évaluer certaines transformations, un ensemble de techniques analytiques pour quantifier les taux de transformation et les formes finales attendues des NMs.*
- ✓ Identification and Quantification of the Surface Chemistry and Coatings on Nano and Microscale Materials (Danemark & Allemagne);  
*Objectif: Elaboration d'un document d'orientation pour l'identification et la quantification de la chimie de surface (organique et inorganique) et des revêtements sur des matériaux à l'échelle nanométrique et micrométrique par la combinaison de différentes techniques analytiques (niveau 1 criblage : TGA, XRF, SEM, AFM, XPS ; niveau 2, identification : GC-MS, LC-MS, MALDI-TOF-MS, ICP-MS, TEM, XRD ; niveau 3, quantification : application de certaines des techniques précédentes).*

### Autres documents

- ✓ Applicability of the Key Event-based TG 442D for *In Vitro* Skin Sensitisation Testing of Nanomaterials (Suisse);  
*Objectif: Evaluer si les méthodes et TG existantes, en commençant par la méthode ARE-Nrf2 luciférase (TG 442D) et le test KeratinoSens™, sont applicables à une sélection de nanomatériaux. Le projet regroupe différentes actions : Analyse bibliographique, réunion d'experts, travail expérimental in vitro et comparaisons avec les données existantes, pour développer des recommandations pour valider ou réviser la TG 442D pour l'évaluation des nanomatériaux.*

### Autres documents (suite)

- ✓ Detailed Review Paper on Application and Interpretation of *In Vitro* Immune-Toxicity Assays and Definition of a Tiered Approach to Testing and Assessment (Japon);

*Objectif: Elaboration d'un document relatif à la sélection d'essais d'immuno-toxicité in vitro, décrivant ces essais de manière systématique (conformément au guide 211 de l'OCDE, décrivant les essais in vitro non normalisés) et leur interprétation; en effet les avancées récentes indiquent que des données adéquates d'immunotoxicité in vitro pourraient être utilisées dans les actions réglementaires en tant qu'étape de sélection et priorisation ou pour l'identification des dangers.*

### Nouveaux sujets refusés partiellement ou en totalité

- ✓ **Medium-term rat liver carcinogenicity bioassay (Japon);**

*Il a été considéré que ce test n'était pas de priorité élevée dans le développement des lignes directrices et qu'il aurait une utilité limitée (un seul organe cible, le dispositif expérimental présente plusieurs limitations) dans le contexte réglementaire. Toutefois, il a été reconnu que le modèle présenté représente un intérêt pour combler les lacunes entre l'in vivo et l'in vitro, dans le domaine de la cancérogénèse hépatique. Le président a renvoyé toute discussion ultérieure au groupe d'experts sur la cancérogénicité non génotoxique.*

- ✓ **Rodent Neurobehavioral test battery for incorporation into the test guidelines, especially into TG-426 (Japon);**

*Il a été évoqué la différence entre les espèces (rat dans la TG 426, souris dans le projet proposé) et l'absence d'analyse comparative pour relier les données neurocomportementales générées chez la souris au rat conformément à la TG 426. Il a été mentionné qu'un projet similaire venait d'être initié par la Suisse, et le Japon a été encouragé à envisager une coordination avec les autres initiatives en cours via le groupe d'experts DNT (Developmental Neurotoxicity).*

- ✓ **Update of the repeated dose oral toxicity 28-day study (TG 407) with optional inclusion of immunohistochemistry for  $\gamma$ -H2AX in the urinary bladder (Japon);**

*Il a été conclu que ce travail était encore exploratoire et qu'il était trop tôt pour proposer ce biomarqueur spécifique dans la TG 407. Il a été recommandé de renvoyer les discussions au groupe d'experts sur la cancérogénicité non génotoxique.*

- ✓ **Systematic review and evaluation of case studies for the use of kinetically-derived maximum dose for dose selection and to analyze whether the top dose data were used by different regulatory authorities (Etats-Unis);**

*Il n'y a pas eu d'accord sur le contenu du SPSF. Par conséquent, les États-Unis, les Pays-Bas, la Suède, le Danemark, la Commission Européenne appuyés par le Canada et le Royaume-Uni, ont accepté dans un premier temps, d'organiser un atelier afin de mieux comprendre les besoins réglementaires dans les pays de l'OCDE pour les études sur la toxicité chronique, la reproduction, le développement et la cancérogénicité.*

- ✓ **Removal of the Buehler test from OECD TG 406 (Pays-Bas);**

*Il a été noté que le test de Buehler était encore utilisé pour certaines formulations de produits chimiques spécifiques lorsque les autres tests standardisés ne sont pas appropriés. Il a été recommandé que les groupes d'experts sur la sensibilisation cutanée et les approches définies de sensibilisation cutanée se penchent sur l'utilité du test de Buehler et les informations que ce test apporte spécifiquement.*

- ✓ **Revision of TG 471: Bacterial Reverse Mutation Test (Etats-Unis);**

*Il a été reconnu que cette proposition était prématurée et soulevait un certain nombre de questions (par exemple la suppression de certaines souches) qui méritent d'être examinées plus en détail au sein du groupe d'experts. Il a été convenu que la TG 471 ne serait révisée, pour l'instant, que pour corriger une incohérence entre l'un des contrôles positifs recommandés dans la ligne directrice et le numéro CAS associé.*

## Points d'information divers

### Webinaires

Le secrétariat pour les lignes directrices de l'OCDE organise depuis peu des webinaires sur les méthodologies d'essai et d'évaluation des produits chimiques. Ils se concentrent sur une sélection de projets en cours et permettent de communiquer sur les nouvelles approches et les méthodes émergentes. Ces webinaires gratuits sont ouverts à tous, et ciblent notamment les utilisateurs finaux potentiels (notamment personnes en charge de la réglementation) qui souhaitent se familiariser avec ces nouvelles normes et approches. Les enregistrements vidéo des webinaires sont ensuite disponibles en ligne. Deux webinaires ont déjà eu lieu sur ce premier semestre : les approches définies pour la sensibilisation cutanée (16 janvier) et la structure du programme sur les AOPs (chemins de l'effet adverse) (30 avril). Le prochain est programmé le **27 septembre 2019** (14 h), sur les méthodes alternatives d'évaluation de l'irritation oculaire et les recommandations associées. (<https://www.oecd.org/fr/securitechimique/essais/webinars-on-testing-and-assessment-methodologies.htm>)

### Principes guides de bonnes pratiques pour la gestion des éléments protégés dans les lignes directrices de l'OCDE.

Il est crucial d'assurer l'accessibilité, la distribution et la transparence des méthodes utilisées dans les Lignes Directrices. Certaines, essentiellement pour la détermination des effets sur la santé, contiennent déjà des tests *in vitro* incluant des éléments protégés (ex : tests d'irritation oculaire, cutanée, sensibilisation cutanée...).

Pour répondre à cette nécessité, des Principes Guides ont été développés et approuvés, qui promeuvent l'accessibilité à ces éléments protégés, non seulement aux utilisateurs mais aussi aux développeurs de méthodes similaires, selon des conditions justes, raisonnables et non-discriminatoires (**principes F/RAND : Fair, Reasonable and Non-Discriminatory**). Ces principes guides s'accompagnent d'un formulaire d'engagement aux principes F/RAND de la part du déclarant ; avec une clause qui précise que si ces conditions ne sont pas respectées, la ligne directrice correspondante pourrait être supprimée.

Le document développé a vocation à évoluer en fonction de l'expérience et des nouvelles questions qui se poseront.

### Utilisation de produits humains dans les lignes directrices de l'OCDE

Ces travaux s'inscrivent dans un contexte d'utilisation de produits humains en remplacement possible de réactifs habituellement d'origine animale (ex : sérum...) dans les essais *in vitro* des Lignes Directrices, et des questions éthiques associées à ces produits spécifiques. Pour une utilisation éthique de sérum humain dans les essais des lignes directrices de l'OCDE, le sang utilisé ne doit pas être en compétition avec les besoins du secteur médical, et doit donc provenir d'un surplus ou de stocks expirés. De plus, le donneur doit en être informé.

Trois actions ont été identifiées à la suite d'un atelier organisé au premier trimestre : 1) Une liste d'informations sur le produit humain utilisé et sa source doit être établie et soumise par le laboratoire qui fait le test, 2) Un formulaire de consentement éclairé pour le donneur devrait être mis en place. 3) Les sources possibles de sang expiré/adéquat pour une utilisation en toxicologie non-clinique doivent être identifiées.

### Contact

Anne BRAUN (Effets sur la santé)  
[anne.braun@ineris.fr](mailto:anne.braun@ineris.fr), 03 44 55 63 04  
Pascal PANDARD (autres lignes directrices)  
[pascal.pandard@ineris.fr](mailto:pascal.pandard@ineris.fr), 03 44 55 67 19