

Les informations de la Coordination Nationale pour les Lignes Directrices de l'OCDE Décembre 2018



La phase de soumission des nouveaux sujets en vue de leur intégration dans le programme de travail des lignes directrices vient de s'achever. Ces propositions viennent d'être 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. Ces sujets, présentés ci-dessous par catégories de documents et/ou d'actions, sont au nombre de 23. Si les propositions relatives à la section 4 - Effets sur la santé restent toujours majoritaires, il convient de noter le nombre important de projets en lien avec la caractérisation des propriétés physico-chimiques des nanomatériaux. Ils viennent compléter ceux déjà intégrés lors de la réunion des Coordinateurs Nationaux en avril de cette année sur la surface spécifique ainsi que sur la répartition et la taille des particules.

Propositions de nouvelles lignes directrices

- ✓ Determination of Surface Hydrophobicity of Manufactured Nanomaterials
Objectif: Quantification des composants d'énergie de surface des nanoparticules en mesurant leur affinité de liaison avec des surfaces hydrophobes et hydrophiles transformées par analyse de leur cinétique d'adsorption (pilote : Commission Européenne).
- ✓ TG on Determination of the Dustiness of Manufactured Nanomaterials
Objectif: Evaluation de la formation de suspensions de poussières par les nanomatériaux manufacturés (MNs) afin de permettre l'évaluation des risques d'exposition et également pour apporter des éléments permettant d'évaluer la sécurité industrielle des MNs (pilotes : France & Danemark).
- ✓ Growth Inhibition Test for the Rooted, Emergent Aquatic Macrophyte, *Glyceria maxima*
Objectif: Evaluation des effets des substances sur la croissance de l'espèce de macrophyte aquatique émergente, *Glyceria maxima*, (espèce alternative à *Myriophyllum spicatum* (TG 239)) enracinée dans les sédiments et testée dans un système eau-sédiment (pilote : Royaume-Uni).
- ✓ Fish cell line acute toxicity test - RTgill-W1 cell line assay
Objectif: Détermination de la toxicité aiguë des substances chimiques sur les cellules de branchies de truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), RTgill-W1 ; l'analyse repose sur la combinaison de trois indicateurs colorés fluorescents qui mesurent respectivement l'activité métabolique, l'intégrité de la membrane cellulaire et l'intégrité de la membrane lysosomale (pilotes : Suisse & Norvège).
- ✓ Acute Contact Toxicity Test for the solitary living Mason Bee (*Osmia spp.*)
Objectif: Evaluation des effets aigus des substances sur les abeilles solitaires exposées par contact ; le protocole est inspiré des TG 213 et 246 (pilote : Suisse).
- ✓ *Hyalella azteca* Bioconcentration Test (HYBIT)
Objectif: Proposition d'un essai en continu et en conditions semi-statiques permettant de caractériser le potentiel de bioconcentration des substances chimiques chez l'amphipode *Hyalella azteca* (pilote : Allemagne & France).

Propositions de nouvelles lignes directrices (suite)

- ✓ Medium-term rat liver carcinogenicity bioassay
Objectif: Développement d'un essai de criblage, d'une durée de 8 semaines, de type initiation-promotion pour la détection de substances hépato-cancérogènes; le critère d'effet utilisé correspond à l'évaluation quantitative (mesure et surface) de foyers hépatiques positifs à la glutathion-S-transférase de forme placentaire (GST-P), correspondant à des lésions pré-néoplastiques (pilote : Japon).
- ✓ Two Defined Approaches for Ocular Toxicity Predictions Based on *in vitro* Bottom-Up Approach Combined with Physico-Chemical Properties
Objectif: Description de deux approches définies, combinant essais *in vitro* et propriétés physico-chimiques, applicables aux substances chimiques liquides et permettant de classer ces substances selon les trois catégories du GHS (catégorie 1, lésions oculaires graves ; catégorie 2, irritant pour les yeux ; aucune classification) (pilote : France).
- ✓ *In vitro* Phototoxicity Test Using the Reconstructed Human Epidermis (RhE) for Identifying Phototoxic Chemicals Upon Exposure to Skin
Objectif: Evaluation de la phototoxicité sur épiderme humain reconstitué de substances chimiques, plus particulièrement pour les substances appliquées topiquement ; cette méthode viendra compléter les autres méthodes (TG 432, Essai ROS pour la mesure de la photoréactivité) dans le cas des substances pour lesquelles ces méthodes ne sont pas applicables (pilote : Etats-Unis).
- ✓ *In vitro* genotoxicity test for dermal exposure using 3D skin models
Objectif: Description de deux méthodes d'essai *in vitro*, basées sur des modèles de peau humaine reconstituée (3D), pour tester la génotoxicité de substances dont le premier point de contact est la peau. L'une est un test micronoyaux, l'autre un test des comètes. L'objectif est d'utiliser ces deux méthodes en remplacement direct des tests *in vivo* (ex : TG 474 et TG 489), quand la voie d'exposition est cutanée. Compte-tenu des différences significatives entre les deux méthodes, deux lignes directrices seront développées, avec des standards de performance définis pour chacune d'entre elle afin de pouvoir intégrer ultérieurement d'autres modèles de peau reconstituée (pilotes : Allemagne & France).

Révision de lignes directrices existantes

- ✓ Inclusion of thyroid endpoints in OECD fish tests
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 (pilote : Danemark).
- ✓ TG 406, Removal of the Buehler test
Objectif: Proposition de suppression, dans un premier temps du test de Buehler de la TG 406 ; puis, en fonction des exigences réglementaires pour les différents Pays Membres, l'utilisation du test de maximisation chez le cobaye pour évaluer la sensibilisation cutanée pourrait également être abandonnée, conduisant à une suppression de la TG 406 (pilotes : Pays-Bas & Danemark).
- ✓ TG 407, Update of the repeated dose oral toxicity 28-day study with optional inclusion of immune histochemistry for γ -H2AX in the urinary bladder
Objectif: Proposition de l'intégration dans la TG 407 d'une mesure immunohistochimique optionnelle pour la détection des foyers γ -H2AX pour la détection précoce du potentiel cancérogène des substances chimiques sur la vessie (pilote : Japon).

Révision de lignes directrices existantes (suite)

- ✓ **TG 426**, Rodent Neurobehavioral test battery for incorporation into the test guidelines, especially into **TG 426**
Objectif: Proposition de réviser la **TG 426** dans un premier temps, pour intégrer une batterie de quatre tests de comportements neurologiques (souris), axés sur les effets sur le système nerveux central (en particulier émotion et cognition). Dans un deuxième temps, proposition de cette cette approche comme option dans d'autres TGs de la série 400 incluant une batterie d'observations fonctionnelles (FOB) (pilote : Japon).
- ✓ **TG 442C**, The kinetic Direct Peptide Reactivity Assay (kDPRA): An *in chemico* Method to characterize the Skin Sensitisation Potency of Chemicals
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 (pilotes : Suisse & Allemagne).
- ✓ **TG 471**, Bacterial Reverse Mutation Test
Objectifs: Ceux-ci sont doubles : (i) Mise à jour et corrections de la **TG 471**, basées sur les révisions des autres TG en toxicologie génétique et les publications du groupe international d'experts IWTG ; (ii) Développer une nouvelle TG ou étendre la **TG 471** révisée, pour inclure des versions miniaturisées du test de mutation bactérien (pilotes : Etats-Unis, Belgique, Pays-Bas, Canada & Royaume-Uni).
- ✓ **TG 491**, Applicability Domain for the Short Time Exposure (STE) Test Method for Ocular Toxicity Predictions
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 (pilote : Japon).

Proposition de nouveaux documents guides

- ✓ Determination of solubility and dissolution rate of nanomaterials in water and relevant synthetic biological media
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 dans le cadre du read-across, du grouping et de l'évaluation des risques (pilotes : Danemark & Allemagne).
- ✓ Environmental abiotic transformation of nanomaterials
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 (pilote : Autriche).
- ✓ Identification and quantification of the surface chemistry and coatings on nano and microscale materials
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) (pilotes : Danemark & Allemagne).

Autres documents

- ✓ Applicability of the key event-based **TG 442D** for *in vitro* skin sensitisation testing of nanomaterials
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 (pilote : Suisse).
- ✓ Detailed Review Paper on application and interpretation of *in vitro* immune-toxicity assays and definition of a tiered approach to testing and assessment
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 (pilote : Japon).
- ✓ 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
Objectif: Ce sujet fait suite aux discussions lors de la dernière réunion des Coordinateurs Nationaux sur le choix de la dose forte pour les méthodes d'essais décrites dans les **TG 443**, **TG 451**, **TG 452**, **TG 453** et **GD 116** ; il a pour objectif de réaliser une analyse approfondie de la littérature et des études pour lesquelles les données de toxico-cinétiques ont été utilisées pour la sélection de la dose forte et à déterminer si l'approche de la dose maximale dérivée par cinétique (KMD) a été utilisée par différentes autorités de réglementation (pilote : Etats-Unis).

Positionnement sur les propositions de nouveaux sujets

Les Pays Membres ont quelques semaines pour émettre un avis sur les propositions de nouveaux sujets ; les réponses doivent être transmises au secrétariat du programme des lignes directrices de l'OCDE pour le 10 janvier 2019. Comme pour les années précédentes, si vous souhaitez vous positionner sur ces propositions, merci de me contacter à l'adresse suivante :

Pascal PANDARD

pascal.pandard@ineris.fr, 03 44 55 67 19