



Comité d'experts du transport des marchandises dangereuses et du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques

Sous-Comité d'experts du Système général harmonisé
de classification et d'étiquetage des produits chimiques

Quarante-sixième session

Genève, 3-5 juillet 2024

Point 2 c) de l'ordre du jour provisoire

**Travaux relatifs au Système général harmonisé de classification
et d'étiquetage des produits chimiques :**

**Utilisation de méthodes d'expérimentation non animales aux fins
du classement des dangers pour la santé et l'environnement**

Révision du chapitre 3.4 tendant à y intégrer pleinement les méthodes d'expérimentation non animales pour la sensibilisation cutanée concernant les mélanges

**Communication des experts du Royaume-Uni et des Pays-Bas
au nom du groupe de travail informel de l'utilisation de méthodes
d'expérimentation non animales pour le classement des dangers
pour la santé et l'environnement***

I. Introduction

1. Le groupe de travail informel de « l'utilisation de méthodes d'expérimentation non animales aux fins du classement des dangers pour la santé et l'environnement » a poursuivi ses travaux de révision du chapitre 3.4 (Sensibilisation respiratoire ou cutanée) portant sur la sensibilisation cutanée concernant les mélanges, conformément au programme de travail pour la période biennale 2023-2024¹.
2. Une révision du chapitre 3.4 est soumise à l'approbation du Sous-Comité dans le présent document et dans le document informel INF.5, l'idée étant qu'il soit mieux tenu compte de l'accroissement de la capacité, de la disponibilité et de l'utilité, pour le classement, des méthodes d'essai *in chemico/in vitro*, des méthodes définies et des méthodes non fondées sur des essais, notamment les modèles informatiques et la lecture croisée, aux fins du classement de la sensibilisation cutanée pour les mélanges.
3. Ces propositions concernent des modifications à apporter aux critères de classement et aux orientations sur les mélanges classés comme sensibilisants cutanés afin d'y intégrer des méthodes d'expérimentation non animale ainsi que quelques changements supplémentaires au 3.4.5.3 (Commentaires et observations complémentaires) relatifs à la

* A/78/6 (Sect. 20), tableau 20.5.

¹ Voir ST/SG/AC.10/C.4/86 et le document informel INF.16 (quarante-troisième session).



numérotation des différentes sections, en particulier les « Orientations sur l'utilisation des données obtenues sur l'homme », le groupe ayant considéré que cette section était pertinente aussi bien pour les matières et que pour les mélanges. Étant donné que le 3.4.5.3 (« Commentaires et observations complémentaires ») a été renuméroté, les références à cette section qui figurent dans les critères relatifs aux substances ont également été modifiées.

II. Contexte

4. Le mandat que le Sous-Comité a confié au groupe de travail informel (voir le document informel INF.26 de la trente-neuvième session) prévoit cinq activités principales :

a) Recenser et évaluer² les méthodes d'essai *in vitro* et *in chemico* disponibles et validées au niveau international, ainsi que les orientations existantes sur les méthodes *in silico* (y compris les méthodes de regroupement, les relations quantitatives structure-activité (QSAR) et la lecture croisée), en tenant compte de leurs limites, de leurs incertitudes et des évolutions futures attendues, qui pourraient être utiles pour le classement des dangers en ce qui concerne les classes de danger pour la santé et pour l'environnement, conformément au Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques, en utilisant une démarche progressive et en commençant par une classe de danger à déterminer par le groupe informel ;

b) Pour chaque classe et catégorie de danger pertinente, évaluer les questions de savoir :

i) Si les substances et les mélanges peuvent être classés au moyen de méthodes n'utilisant pas l'animal, en utilisant toutes les informations scientifiques pertinentes et en indiquant si des critères de classement du SGH nouveaux ou modifiés sont nécessaires pour faciliter l'utilisation de ces méthodes pour le classement des dangers ; et

ii) S'il convient d'élaborer une méthode d'évaluation intégrée ou par étapes tenant compte de toutes les informations scientifiques pertinentes et de la combinaison des méthodes de classement des dangers ;

c) Établir des projets d'amendements et d'ajouts au SGH afin de faciliter le classement des dangers à l'aide de méthodes non animales, le cas échéant, en tenant compte des limitations et incertitudes pertinentes. Les amendements et les ajouts doivent comprendre, selon le cas, des critères de classement, des notes, des logiques de décision, des évaluations et des orientations par étapes, et devraient tenir compte des besoins de tous les secteurs et, dans la mesure du possible, fournir une méthode cohérente pour les différentes classes de danger ;

d) Recenser les erreurs techniques et les améliorations d'ordre rédactionnel lors de l'examen des chapitres qui ne portent pas sur les critères non relatifs à l'expérimentation animale et les transmettre au groupe de travail approprié pour rectification ou présentation dans un document de travail directement au Sous-Comité ;

e) Rendre compte des progrès accomplis au Sous-Comité, le cas échéant. Le dernier point sur l'état d'avancement des travaux sera présenté sous forme de document informel à la quarante-sixième session.

5. Le groupe de travail informel compte une soixantaine de membres, ce qui donne la mesure de l'importance de ses travaux et de l'intérêt que ceux-ci suscitent. Ses débats sont très détaillés et animés par un fort désir de progresser dans l'accomplissement du mandat du groupe, qui est de veiller à ce que les méthodes d'expérimentation non animales soient systématiquement intégrées dans le SGH d'une manière correspondant à leur importance croissante et à leur pertinence scientifique, tout en tenant compte de leurs limites.

² Il n'est pas prévu de procéder à une évaluation complète de toutes les orientations existantes ni de prendre en considération toutes les nouvelles évolutions. Les activités du groupe de travail informel se concentreront sur les renseignements pertinents en rapport avec les éventuels amendements ou ajouts à la classification du SGH.

6. Après l'adoption de la version révisée du chapitre 3.4 sur la sensibilisation cutanée concernant les substances, en décembre 2022, le groupe a recommencé à examiner la question du classement de la sensibilisation cutanée en se concentrant cette fois sur les mélanges. Il était précédemment convenu que cette actualisation serait alignée autant que possible sur les chapitres 3.2 (Corrosion cutanée/Irritation cutanée) et 3.3 (Lésions oculaires graves/Irritation oculaire), qui ont été révisés afin que les méthodes d'expérimentation non animales y soient intégrées.

7. Le groupe est très actif et mène ses travaux tant par correspondance qu'au moyen de réunions virtuelles. Au cours de la période biennale en cours, par exemple, il a tenu, ou prévu de tenir avant la fin de quarante-sixième session, 13 réunions virtuelles ou en présentiel essentiellement consacrées à l'achèvement de la révision du chapitre 3.4 concernant le classement de la sensibilisation cutanée pour les mélanges. Il s'est également penché sur les questions en rapport avec les méthodes d'expérimentation non animales soulevées par le groupe de travail informel des précisions sur les critères de classement relatifs à la mutagénicité sur les cellules germinales ainsi que sur les prochains travaux envisagés par le groupe. Après chaque réunion, les Pays-Bas et le Royaume-Uni, en tant que coresponsables et avec le concours du Centre commun de recherche (CCR), ont révisé le projet de texte du chapitre 3.4 et ont établi des documents sur des sujets déterminés pour faire progresser les débats, en tenant compte des observations écrites et des renseignements fournis par les membres du groupe.

III. Critères de classement et commentaires et informations complémentaires sur les mélanges

8. Les méthodes définies et les méthodes *in vitro* et *in chemico* ont été élaborées et officiellement validées aux fins de l'identification des substances, et non des mélanges, présentant des propriétés sensibilisantes. Pourtant, il est techniquement possible de les appliquer aux mélanges. De plus, il y a peu de données indiquant s'il existe une différence de capacité prédictive entre les méthodes d'essai normalisé sur les animaux et les méthodes définies aux fins du classement des mélanges.

9. Les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) pour les essais de produits chimiques concernant les méthodes *in vitro* et *in chemico* et, partant, les méthodes définies exigent que l'on se demande au préalable si les essais donneront des résultats qui permettront de prédire les propriétés de sensibilisation cutanée du mélange.

10. De plus, l'attention a été attirée sur certaines imprécisions et préoccupations concernant l'utilisation des méthodes définies et des méthodes *in vitro* et *in chemico*. Les membres du groupe de travail informel se sont demandé si les critères établis pour les substances devaient aussi être appliqués aux mélanges, mais ils ne sont pas parvenus à se mettre d'accord. En conséquence, selon les critères proposés, une autorité compétente peut déterminer quelle méthode d'essai *in chemico/in vitro* ou méthode définie peut être acceptée pour les mélanges.

11. En plus de proposer un texte entièrement révisé pour le classement des mélanges lorsqu'il existe des données pour le mélange comme tel (3.4.3.1), le groupe propose également que la section consacrée aux commentaires et informations complémentaires (3.4.5.3) soit modifiée afin que les mélanges ayant des propriétés de sensibilisation cutanée y soient pris en compte.

12. Le groupe propose également que les orientations sur l'utilisation des données obtenues sur l'homme (3.4.5.3.2) soient modifiées pour que les mélanges, auxquels ces orientations s'appliquent également, y soient inclus, ce qui réduirait la nécessité de reproduire plus ou moins le même texte dans la section consacrée aux commentaires et informations complémentaires sur les mélanges qu'il est proposé d'ajouter.

13. En outre, étant donné que le chapitre 3.4 contient aussi des critères de classement pour les sensibilisants respiratoires, le groupe a jugé important d'indiquer clairement à quel danger les indications données faisaient référence. À cette fin, il propose d'ajouter un nouveau titre

(3.4.5.3.1, « Orientations sur les substances – sensibilisation cutanée ») à la section 3.4.5.3 (« Commentaires et observations complémentaires »). Il a également estimé qu'à l'avenir, lorsqu'il serait procédé à une révision du chapitre visant à y inclure des méthodes d'expérimentation non animale pour les sensibilisants respiratoires, les mêmes titres pourraient être utilisés pour cette catégorie de danger.

14. Les propositions d'amendements au chapitre 3.4 sont exposées dans l'annexe au présent document. Pour plus de clarté, le texte complet du chapitre 3.4 révisé est présenté dans le document informel INF.5 et les passages où le texte a été modifié par rapport à la dixième édition révisée du SGH y sont indiqués.

15. Le groupe de travail informel n'ayant malheureusement pas été en mesure d'établir la version définitive de sa proposition concernant le 3.4.5.3.2.3.5 avant la soumission du présent document et du document informel INF.5, le texte provisoire actuel apparaît entre crochets dans ces deux documents afin qu'il soit clair qu'il n'est pas définitif. Les membres du groupe comptent se mettre rapidement d'accord sur le texte définitif et le soumettre à l'examen du Sous-Comité à sa session de juillet 2024.

IV. Mesures à prendre

16. Le Sous-Comité est invité à approuver le chapitre 3.4 révisé tel qu'il figure dans l'annexe du présent document et tel qu'il est présenté dans son intégralité dans le document informel INF.5.

Annexe

Propositions d'amendements au chapitre 3.4 en ce qui concerne la sensibilisation cutanée

- 3.4.2.2.5.1 Remplacer « 3.4.5.3.5 » par « 3.4.5.3.1.5 » dans la dernière phrase.
- 3.4.2.2.5.3 Remplacer « 3.4.5.3.6.2 » par « 3.4.5.3.1.6.2 » dans la première phrase et dans la note de bas de page n° 4.
- 3.4.2.2.7.2 Remplacer « 3.4.5.3.2 » par « 3.4.5.3.1.2 » aux alinéas a), b) et c). Remplacer « 3.4.5.3.3 » par « 3.4.5.3.1.3 » à l'alinéa d), « 3.4.5.3.4 » par « 3.4.5.3.1.4 » à l'alinéa e), et « 3.4.5.3.5 » par « 3.4.5.3.1.5 » à l'alinéa f).
- 3.4.2.2.7.3 Remplacer « 3.4.5.3.5 » par « 3.4.5.3.1.5 » à l'alinéa a).
- 3.4.3.1 Lire :
- « **3.4.3.1** *Classement de mélanges pour lesquels des données sont disponibles pour le mélange comme tel*
- 3.4.3.1.1 Le mélange doit être classé à l'aide des critères applicables aux substances, en prenant en compte l'approche par étapes pour l'évaluation des données pour cette classe de danger (voir 3.4.3.1.2 et figure 3.4.1). S'il est impossible d'établir un classement en utilisant l'approche par étapes, appliquer l'approche décrite au 3.4.3.2 ou, si cela ne s'applique pas, au 3.4.3.3 doivent être suivis. Pour un étiquetage supplémentaire exigé par certaines autorités compétentes, voir le *nota* au tableau 3.4.5 du présent chapitre et le 3.4.4.2.
- 3.4.3.1.2 En évaluant les données sur les mélanges, on veillera attentivement à ce que la dose appliquée ne rende pas les résultats peu concluants et à ce que les méthodes d'essai utilisées pour obtenir ces résultats permettent de prédire les propriétés de sensibilisation cutanée du mélange (voir 3.4.5.3.2). De plus, s'agissant aussi bien des méthodes d'essai normalisées (*in vivo*, *in chemico* et *in vitro*) que des méthodes définies, les données ne peuvent être utilisées aux fins de classement que lorsque tous les composants relèvent de leur domaine d'application. Des restrictions spécifiques aux domaines d'application sont décrites dans les méthodes d'essai respectives et les méthodes définies, et devraient être prises en compte, de même que toute information complémentaire publiée à ce sujet. Une autorité compétente peut déterminer quelle méthode d'essai *in chemico/in vitro* ou quelle méthode définie peut être acceptée pour les mélanges (voir 3.4.5.3.2.4 et 3.4.5.3.2.5). On trouvera un exposé plus détaillé des facteurs à prendre en compte lors du classement des mélanges dans les orientations données au 3.4.5.3.2 et dans les méthodes d'essai. ».
- 3.4.5.3 Ajouter le nouveau titre ci-après sous « Commentaires et observations complémentaires » : « 3.4.5.3.1 *Orientations sur les substances – sensibilisation cutanée* ».
- 3.4.5.3.1 à 3.4.5.3.2 Les sections « 3.4.5.3.1 » à « 3.4.5.3.2 » actuelles deviennent les sections « 3.4.5.3.1.1 » à « 3.4.5.3.1.2 ».
- 3.4.5.3.1.2 (ancien 3.4.5.3.2) Lire :
- « 3.4.5.3.1.2 Orientations sur l'utilisation des données obtenues sur l'homme
- 3.4.5.3.1.2.1 Ces orientations concernent les substances et les mélanges.
- 3.4.5.3.1.2.2 Le classement de substances et de mélanges peut être basé sur des données obtenues sur l'homme provenant de diverses sources. Ces sources comprennent des tests épicutanés prédictifs chez l'homme, des études épidémiologiques, des études de cas, des rapports ou des historiques de cas,

des tests épicutanés diagnostiques et des rapports de surveillance médicale, ainsi que des informations provenant de centres antipoison. Ces données peuvent avoir été produites à l'intention des consommateurs, des travailleurs ou de la population générale. Des orientations concernant l'évaluation des données obtenues sur l'homme et les critères du 3.4.2.2.2 sont fournies par certaines autorités compétentes, par exemple le guide de l'ECHA (2017) intitulé "Guidance on the Application of the CLP Criteria" (Application des critères relatifs à la classification, l'étiquetage et l'emballage). D'autres informations utiles à prendre en compte aux fins du classement (par exemple sur l'utilisation de concentrations et de véhicules appropriés et sur l'évaluation des mélanges) sont disponibles (voir U.S. Consumer Product Safety Commission (U.S. CPSC), 2013 ; lignes directrices de la European Society of Contact Dermatitis, 2015 ; Frosch *et al.*, 2015).

- 3.4.5.3.1.2.3 Lors de l'évaluation des données existantes, leur qualité devrait être prise en considération. Les critères à évaluer pour déterminer si une étude est fiable sont la validation des résultats, un dosage et une voie d'administration adaptés et le recours à des témoins appropriés. Il importe tout particulièrement de s'assurer que l'exposition à une substance ou à un mélange est établie avec suffisamment de fiabilité. Les études devraient être menées, le cas échéant, conformément aux directives nationales et/ou internationales en matière d'essais et suivant les bonnes pratiques de laboratoire, les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques épidémiologiques (U.S. CPSC, 2013 ; Hoffman, 2019 ; Alba, 2020 ; Organisation mondiale de la Santé, Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), 2009).
- 3.4.5.3.1.2.4 Les données positives issues d'études épidémiologiques bien menées (conformément aux directives du CIOMS et de l'OMS (2009)) peuvent être utilisées pour classer les substances et les mélanges en ce qui concerne la sensibilisation cutanée. Parmi les exemples d'études épidémiologiques, on peut citer les études de cas-témoins, les études de cohorte, les études transversales ou les études longitudinales. Ces études doivent comporter des échantillons de grande taille et l'exposition à la substance ou au mélange à classer doit être bien établie.
- 3.4.5.3.1.2.5 Lorsque des données épidémiologiques sur l'être humain sont utilisées aux fins de classement, il convient de tenir compte de données provenant de diverses sources : a) des études cliniques et diagnostiques fiables ; b) des études épidémiologiques, qu'il s'agisse d'études sur la population générale ou en milieu professionnel ; c) des données de réactivité croisée ; et d) des histoires de cas. Les données positives issues d'études épidémiologiques bien menées (qui devraient également être conformes aux directives du CIOMS et de l'OMS (2009)) peuvent être utilisées pour classer les substances et les mélanges en ce qui concerne la sensibilisation cutanée. L'incidence et la gravité de la sensibilisation peuvent être plus importantes dans les études épidémiologiques en milieu professionnel que dans les études portant sur la population générale en raison d'une exposition plus élevée (s'agissant aussi bien de la durée que de la concentration). L'exposition, l'incidence et la gravité observées chez les populations étudiées devraient être prises en compte, surtout lorsqu'il convient de sélectionner la sous-catégorie (voir 3.4.2.2.2).
- 3.4.5.3.1.2.6 Certaines études épidémiologiques (par exemple les études ou les essais contrôlés randomisés) peuvent comporter des informations issues de tests épicutanés diagnostiques. Le test épicutané diagnostique est considéré par certaines autorités compétentes comme l'archétype du diagnostic de l'allergie de contact chez les patients atteints de dermatite (Johansen *et coll.*, 2015 ; Frosch *et al.*, 2015). Il est important de tenir compte du choix du véhicule, de la composition de la substance d'essai et des concentrations

du test épicutané afin de ne pas provoquer de faux négatifs, de faux positifs ou de réactions irritantes ni d'induire une allergie de contact (sensibilisation cutanée). Des données positives provenant d'études expérimentales, cliniques ou diagnostiques chez les humains ou d'épisodes bien établis de dermatite allergique de contact peuvent être utilisées pour classer les substances et les mélanges en ce qui concerne la sensibilisation cutanée, lorsqu'on peut supposer avec un degré de confiance suffisant que la substance ou le mélange testé(e) était effectivement la cause la plus probable de l'induction de la sensibilisation. Il convient donc d'établir qu'il existe au moins une probabilité générale que le ou les patients concernés aient été précédemment exposés à la substance ou au mélange. Par ailleurs, un résultat négatif de ces essais ne suffit pas à établir que la substance ou le mélange ne doit pas être classé(e) comme sensibilisant cutané.

- 3.4.5.3.1.2.7 Des données de tests épicutanés prédictifs sur des sujets humains volontaires sont disponibles pour certaines substances et certains mélanges (par exemple, Strickland *et al.*, 2023). Le test épicutané chez l'homme par applications répétées (HRIPT) et test de maximalisation chez l'homme (HMT) sont deux méthodes d'essai qui permettent de savoir si la substance ou le mélange induira une sensibilisation.
- 3.4.5.3.1.2.8 Des données positives issues de tests épicutanés prédictifs (HRIPT ou HMT) faisant apparaître que la substance ou le mélange testé(e) provoque une dermatite allergique de contact peuvent être utilisées pour effectuer un classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée. Ces études sont généralement réalisées dans des conditions cliniques contrôlées. En général, on considère que plus la taille du groupe étudié est importante, plus les résultats de l'étude sont fiables. Les critères d'évaluation de ces données sont indiqués au 3.4.2.2.2.2 et au 3.4.2.2.2.3. Il convient de vérifier si le véhicule n'a pas été utilisé de manière inappropriée lors de l'évaluation des données du test HRIPT, car cela peut influencer le résultat de l'essai (Johansen *et al.*, 2015 ; Frosch *et al.*, 2015).
- 3.4.5.3.1.2.9 Le test HMT n'est plus utilisé pour des raisons éthiques, car il peut entraîner des effets négatifs sur la santé de la personne testée. Cela étant, lorsqu'elles existent, les données correspondantes peuvent être utilisées aux fins de classement.
- 3.4.5.3.1.2.10 Il convient d'accorder une attention particulière aux données humaines négatives, car les informations complètes sur la relation dose-effet ne sont généralement pas disponibles. Par exemple, un résultat négatif dans un HRIPT ou un HMT à une faible concentration ne permet pas de conclure que la substance ou le mélange n'a pas de propriétés de sensibilisation cutanée, car un tel effet à une concentration plus élevée ne peut être exclu. En outre, les données humaines négatives ne doivent pas nécessairement être utilisées pour annuler les résultats positifs d'études animales ou de méthodes définies, mais peuvent être utilisées dans le cadre d'une évaluation de la force probante des données. Pour les données animales et humaines, il convient de tenir compte de l'incidence du véhicule (par exemple, Wright *et coll.*, 2001 ; Kligman, 1966).
- 3.4.5.3.1.2.11 Par exemple, les résultats négatifs de substances ou de mélanges mis à l'essai dans un test épicutané prédictif à une dose par surface de peau (DSP) inférieure à 500 µg/cm² impliquent qu'un classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée pourrait ne pas être nécessaire. Cependant, le classement dans la catégorie 1A ou 1B ne peut être exclu, car la concentration testée n'était pas assez élevée pour exclure ces possibilités. Il en va de même pour les résultats d'essais pour lesquels on ne sait pas si la concentration testée correspondait à une DSP inférieure à 500 µg/cm². Les résultats négatifs des substances ou mélanges testés à une DSP supérieure ou égale à 500 µg/cm² suggèrent que le classement pourrait ne pas être nécessaire. Toutefois, si le classement dans la catégorie 1A peut

être exclu, le classement dans la catégorie 1B ne peut pas l'être, car une concentration d'essai plus élevée aurait pu entraîner un résultat positif. Cependant, un résultat négatif à une concentration de 100 % (c'est-à-dire la substance ou le mélange non dilué(e)) peut justifier que l'on ne classe pas (sur la base de ce test). En revanche, des résultats négatifs à de faibles concentrations peuvent être informatifs pour le classement des mélanges contenant la substance ou le mélange à des concentrations semblables ou inférieures.

- 3.4.5.3.1.2.12 Les données humaines qui ne sont pas produites dans le cadre d'expériences contrôlées avec des volontaires aux fins du classement des dangers (par exemple, les études de cas, les rapports de cas et les histoires de cas, ainsi que les informations des centres antipoison) peuvent être utilisées avec prudence. Il convient de prendre en considération la fréquence des cas, les propriétés inhérentes de la substance ou du mélange, ainsi que des facteurs tels que la situation d'exposition, la biodisponibilité, la prédisposition individuelle, la réactivité croisée et les mesures préventives prises. ».
- 3.4.5.3.3 à 3.4.5.3.6 Les sections « 3.4.5.3.3 » à « 3.4.5.3.6 » actuelles deviennent les sections « 3.4.5.3.1.3 » à « 3.4.5.3.1.6 ». Les paragraphes de chaque section sont renumérotés en conséquence.
- 3.4.5.3.1.5 (ancien 3.4.5.3.5) Remplacer « critères définis » par « méthodes définies » dans la deuxième phrase et ajouter « à cette fin » à la fin de la deuxième phrase.
- 3.4.5.3.1.6.1 (ancien 3.4.5.3.6.1) Remplacer « 3.4.5.3.6.2 » par « 3.4.5.3.1.6.2 ».
- 3.4.5.3.2 (nouveau) Ajouter la section ci-dessous après le 3.4.5.3.1.6 (ancien 3.4.5.3.6), comme suit :
- « 3.4.5.3.2 *Orientations sur les mélanges – sensibilisation cutanée*
- 3.4.5.3.2.1 Considérations générales
- 3.4.5.3.2.1.1 Les informations sur les mécanismes qui figurent dans le document de l'OCDE intitulé "Adverse Outcome Pathway for skin sensitization" peuvent être utiles pour comprendre la valeur des méthodes *in chemico* et *in vitro* par rapport aux méthodes *in vivo* (voir OCDE, 2014).
- 3.4.5.3.2.1.2 La plupart des méthodes d'essais normalisés sur les animaux, des méthodes définies et des méthodes *in vitro* et *in chemico* ont été élaborées et officiellement validées aux fins de l'identification de substances, et non de mélanges, ayant des propriétés sensibilisantes. Pourtant, il est techniquement possible de les appliquer aux mélanges (voir le 3.4.3.1.2). Cela étant, il y a peu de données indiquant s'il existe une différence de capacité prédictive entre les méthodes d'essais normalisés sur les animaux et les méthodes définies aux fins du classement des mélanges. Parfois, des essais normalisés sur les animaux (voir le 3.4.2.2.3) sont exigés par les autorités compétentes ou menés délibérément pour les mélanges, et leurs résultats sont acceptés au niveau international aux fins de classement. Les résultats des méthodes d'essais normalisés sur les animaux peuvent donc servir au classement des mélanges. Les méthodes définies ont été introduites pour la première fois dans la ligne directrice n° 497 de l'OCDE, en 2021, sans indication claire quant à leur applicabilité aux mélanges (voir également le 3.4.5.3.2.4.1). Les données obtenues sur l'homme peuvent aussi servir au classement des mélanges (voir 3.4.5.3.2.2).
- 3.4.5.3.2.2 Orientations sur l'utilisation des données obtenues sur l'homme
- Voir les orientations sur l'utilisation des données obtenues sur l'homme exposées au 3.4.5.3.1.2., qui s'appliquent également aux mélanges.

- 3.4.5.3.2.3 Orientations pour l'utilisation de données animales normalisées
- 3.4.5.3.2.3.1 Des essais sur les animaux ont été mis au point aux fins de l'identification des substances, et non des mélanges, ayant des propriétés sensibilisantes. Il convient donc d'évaluer avec prudence les résultats obtenus concernant les mélanges. Les considérations ci-après peuvent être utiles pour les mélanges en raison des effets de la dilution, en particulier dans les cas limites, mais elles peuvent aussi s'appliquer aux substances.
- 3.4.5.3.2.3.2 Par exemple, un indice de stimulation de trois ou plus dans l'essai radioactif de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) (ligne directrice 429 de l'OCDE) devrait être considéré comme un seuil réglementaire pour l'identification d'un mélange sensibilisant plutôt que comme un seuil pour la sensibilisation en tant que telle. Si la substance sensibilisante est présente à une faible concentration dans un mélange, l'indice de stimulation de trois ne sera peut-être pas atteint dans le cadre de l'ELGL, mais la substance en question peut néanmoins agir comme sensibilisant à l'échelle de la population. En conséquence, une conclusion tendant vers l'absence de capacité de sensibilisation d'un mélange fondée sur les résultats négatifs d'un essai doit être évaluée avec une grande prudence.
- 3.4.5.3.2.3.3 Lorsque le mélange est testé sous une forme non diluée et contient des composants sensibilisants, et que l'on observe une augmentation du nombre d'animaux positifs (essai de Buehler sur le cobaye et essai de maximisation sur le cobaye) ou de l'intensité de la réaction (ELGL) qui ne satisfait pas aux critères d'un résultat positif, il faut procéder à une évaluation globale de la force probante des données en tenant compte des indicateurs de l'étape 3. Les données disponibles sur le pouvoir des composants sensibilisants, leur biodisponibilité, leur accumulation dans la peau et leurs interactions avec d'autres ingrédients devraient également être prises en compte. Lorsque le résultat n'est pas concluant, il convient d'appliquer les principes d'extrapolation lorsque cela est possible ou de suivre l'approche fondée sur les composants, conformément à la méthode par étape concernant les mélanges (voir 1.3.2.3).
- 3.4.5.3.2.3.4 Les données d'essai sur un mélange tiennent compte des effets des interactions possibles entre ses composants. On sait, par exemple, que la présence d'un véhicule peut considérablement influencer la capacité de sensibilisation cutanée en modifiant la pénétration du ou des composant(s) sensibilisant(s) dans la peau (Basketter *et al.*, 2001, Dearman *et al.*, 1996, Heylings *et al.*, 1996) ou par la voie d'autres mécanismes intervenant dans l'induction de la sensibilisation (Cumberbatch *et al.*, 1993 ; Dearman *et al.*, 1996). Ces mécanismes peuvent être différents chez les animaux et les humains. En particulier, quand on connaît ou soupçonne l'existence de différences susceptibles de conduire à la sous-estimation de la sensibilisation, les résultats négatifs ne sont pas toujours fiables.
- [3.4.5.3.2.3.5 Si le classement d'un mélange fondé sur un ou plusieurs essai(s) normalisé(s) sur les animaux ne correspond pas au classement fondé sur la concentration et le pouvoir d'un composant sensibilisant (à partir d'essais normalisés sur les animaux ou de données obtenues sur l'homme, par exemple), il faudra peut-être prendre d'autres éléments en considération aux fins du classement du mélange (voir la ligne directrice n° 429 de l'OCDE), tels que les concentrations testées, le type de véhicule utilisé et la pureté de la matière d'essai, par exemple.]
- 3.4.5.3.2.3.6 Si le mélange contient des matières corrosives ou des matières irritantes puissantes qui provoquent une irritation inacceptable lors de l'étude pilote sur le mélange, soit une dilution doit être utilisée, soit les résultats sont peut-être de faux positifs. Si une dilution est testée, la dose plus faible du ou des sensibilisant(s) potentiel(s) testée dans le mélange peut conduire à des résultats faussement négatifs aux fins du classement. Dans ces cas de

figure, il convient d'appliquer les principes d'extrapolation, lorsque cela est possible, ou de suivre l'approche fondée sur les composants, conformément à la méthode par étape concernant les mélanges (voir le 1.3.2.3), à moins que des éléments prouvant que le résultat négatif n'est pas dû à la dilution ne soient fournis. Pour le démontrer, par exemple, il est possible de tester le mélange sans les composants corrosifs ou irritants à la concentration réelle. Par ailleurs, il est possible de confirmer scientifiquement la validité d'une ELGL fiable sur un mélange ayant donné un résultat négatif en ajoutant un autre sensibilisant (contrôle positif) dans le mélange d'essai à différentes concentrations ou en démontrant une relation dose-effet.

3.4.5.3.2.4 Orientations pour l'utilisation des méthodes définies

3.4.5.3.2.4.1 Les méthodes définies n'ont pas nécessairement été officiellement validées pour les mélanges selon les procédures internationales. Pour plusieurs d'entre elles, il faut au préalable se poser la question de savoir si les essais donneront des résultats qui permettront de prédire les propriétés de sensibilisation cutanée du mélange (voir 3.4.5.3.2.4.5), par exemple en comparant le classement basé sur les résultats d'une méthode définie aux classements existants pour des mélanges similaires. S'il ressort de la comparaison que la méthode définie a une valeur prédictive pour certains types de mélanges, le résultat obtenu peut être utilisé pour d'autres mélanges du même type aux fins de classement.

3.4.5.3.2.4.2 Les méthodes *in chemico* et *in vitro* utilisées dans le cadre des méthodes définies ne tiennent pas compte de la pénétration dans la peau. En conséquence, les résultats obtenus grâce aux méthodes définies peuvent conduire à de faux positifs par rapport aux essais normalisés sur les animaux qui tiennent compte de la pénétration dans la peau.

3.4.5.3.2.4.3 En outre, la prudence est de mise lorsque l'on détermine si la dose utilisée produira des résultats qui permettront de prédire les propriétés de sensibilisation cutanée du mélange. Pour certaines méthodes *in chemico* et *in vitro*, par exemple, il peut ne pas être possible de réaliser le test à une dose correspondant aux prescriptions d'essai en raison de la solubilité limitée des composants du mélange ou de la stabilité limitée des éventuelles suspensions engendrées dans le milieu d'exposition ou le solvant. Dans ce cas, on ne peut parvenir à une conclusion valide à partir d'un résultat négatif. Par ailleurs, lorsque le mélange est testé à des concentrations plus faibles selon les méthodes *in vitro* en raison de la présence de composants cytotoxiques, un résultat positif peut être utilisé aux fins de classement. Cela étant, un résultat négatif est considéré comme non concluant, car il est possible que la concentration du ou des composant(s) sensibilisant(s) ait été trop faible à moins que des éléments prouvant que le résultat négatif n'est pas dû à la dilution ne soient fournis. Dans ces cas de figure, il convient d'appliquer les principes d'extrapolation, lorsque cela est possible, ou de suivre l'approche fondée sur les composants, conformément à la méthode par étape concernant les mélanges (voir le 1.3.2.3). Des méthodes à appliquer en cas de cytotoxicité sont suggérées dans les lignes directrices n° 442D et n° 442E de l'OCDE.

3.4.5.3.2.4.4 Pour certaines méthodes, notamment les prédictions *in silico* dans le cadre des méthodes définies pour la sensibilisation cutanée dans la ligne directrice n° 497 de l'OCDE, tous les composants doivent être évalués séparément et le résultat de la partie *in silico* de la méthode définie est considéré comme étant positif si un composant est positif. Cependant, il est à noter que ceci peut conduire à des prédictions excessivement prudentes ou faussement positives, les méthodes *in silico* ne tenant pas compte actuellement de la concentration du composant dans le mélange.

- 3.4.5.3.2.5 Orientations pour l'utilisation de méthodes *in chemico/in vitro* non autonomes
- 3.4.5.3.2.5.1 Certaines méthodes *in chemico/in vitro* telles que celles rapportées dans les lignes directrices de l'OCDE 442C, 442D et 442E, en raison de leur traitement limité des mécanismes de sensibilisation, ne peuvent être utilisées seules pour conclure à un classement dans la catégorie 1 ou à une absence de classement. De plus, bien que certaines de ces méthodes fournissent des informations quantitatives, celles-ci ne peuvent pas être utilisées pour la sous-catégorisation dans les sous-catégories 1A et 1B car elles n'ont pas été validées selon une procédure internationale à cette fin. Néanmoins, de telles informations quantitatives peuvent être acceptées aux fins de la sous-catégorisation par une autorité compétente lorsqu'elles sont utilisées pour évaluer la force probante des données à l'étape 2. Cela est également conforme à la ligne directrice 442E, selon laquelle, "*En fonction du cadre réglementaire applicable, des résultats positifs avec ces méthodes peuvent être considérés comme suffisants à eux seuls pour classer un produit chimique dans la catégorie 1 du SGH*". Par conséquent, le SGH permet également à une autorité compétente de décider qu'un résultat positif obtenu avec l'une de ces méthodes *in chemico/in vitro* non autonomes peut à lui seul permettre de classer un produit chimique dans la catégorie 1 et que l'essai cinétique de liaison directe sur la réactivité peptidique (kDPRA) de la ligne directrice 442C (annexe III) peut être utilisé pour déterminer le classement ou non dans la sous-catégorie 1A.
- 3.4.5.3.2.5.2 Les méthodes *in chemico/in vitro* n'ont pas nécessairement été officiellement validées pour les mélanges selon les procédures internationales. Pour plusieurs d'entre elles, il faut au préalable se poser la question de savoir si les essais donneront des résultats qui permettront de prédire les propriétés de sensibilisation cutanée du mélange (voir 3.4.5.3.2.4.5), par exemple en comparant le classement basé sur les résultats d'une méthode *in chemico/in vitro* aux classements existants pour des mélanges similaires. S'il ressort de la comparaison que la méthode *in chemico/in vitro* a une valeur prédictive pour certains types de mélanges, le résultat obtenu grâce à la méthode *in chemico/in vitro* peut être utilisé pour d'autres mélanges du même type aux fins de classement.
- 3.4.5.3.2.5.3 Les méthodes *in chemico/in vitro* ne tiennent pas compte de la pénétration dans la peau. En conséquence, les résultats obtenus grâce aux méthodes *in chemico/in vitro* peuvent conduire à de faux positifs par rapport aux essais normalisés sur les animaux qui tiennent compte de la pénétration dans la peau.
- 3.4.5.3.2.5.4 En outre, la prudence est de mise lorsque l'on détermine si la dose utilisée produira des résultats qui permettront de prédire les propriétés de sensibilisation cutanée du mélange. Pour certaines méthodes *in chemico* et *in vitro*, par exemple, il peut ne pas être possible de réaliser le test à une dose correspondant aux prescriptions d'essai en raison de la solubilité limitée des composants du mélange ou de la stabilité limitée des éventuelles suspensions engendrées dans le milieu d'exposition ou le solvant. Dans ce cas, on ne peut parvenir à une conclusion valide à partir d'un résultat négatif. Par ailleurs, lorsque le mélange est testé à des concentrations plus faibles selon les méthodes *in vitro* en raison de la présence de composants cytotoxiques, un résultat positif peut être utilisé aux fins de classement. Cela étant, un résultat négatif est considéré comme non concluant, car il est possible que la concentration du ou des composant(s) sensibilisant(s) ait été trop faible à moins que des éléments prouvant que le résultat négatif n'est pas dû à la dilution ne soient fournis. Dans ces cas de figure, il convient d'appliquer les principes d'extrapolation, lorsque cela est possible, ou de suivre l'approche fondée sur les composants, conformément à la méthode par étape concernant les mélanges (voir le 1.3.2.3).

Des méthodes à appliquer en cas de cytotoxicité sont suggérées dans les lignes directrices 442D et 442E de l'OCDE. ».

3.4.5.3.7 La section « 3.4.5.3.7 » actuelle devient la section « 3.4.5.3.3 ». Les paragraphes de chaque section sont renumérotés en conséquence.

Ajouter la liste de références suivante :

« _____

* *Références :*

Alba S., Verdonck K., Lenglet A., Rumisha S. F., Wienia M., Teunissen I., Straetemans M., Mendoza W., Jeannot D., Weibel D., Mayanja-Kizza H., Juvekar S., (2020) Bridging Research Integrity and Global Health Epidemiology (BRIDGE) Statement: Guidelines for Good Epidemiological Practice. *BMJ Global Health*, 5(10). Doi:10.1136/bmjgh-2020-003236.

Basketter D. A., Gerberick G. F., Kimber I., (2001) Skin Sensitisation, Vehicle Effects and the Local Lymph Node Assay. *Food and Chemical Toxicology*, 39 (6): 621-627. Doi:10.1016/S0278-6915(00)00169-1.

Cumberbatch M., Scott R. C., Basketter D. A., Scholes E. W., Hilton J., Dearman R. J., Kimber I., (1993) Influence of Sodium Lauryl Sulphate on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced Lymph Node Activation. *Toxicology*, 77 (1-2): 181-191. Doi: 10.1016/0300-483X(93)90148-L.

Dearman R., Cumberbatch M., Hilton J., Clowes H.M., Fielding I., Heylings J. R., Kimber I., (1996a) Influence of Dibutyl Phthalate on Dermal Sensitization to Fluorescein Isothiocyanate. *Fundamental and Applied Toxicology: Official Journal of the Society of Toxicology*, 33 (1):24 – 30. Doi: 10.1006/faat.1996.0139.

Dearman R. J., Hope J. C., Hopkins S. J., Kimber I., (1996b) Antigen-induced Unresponsiveness in Contact Sensitivity: Association of Depressed T Lymphocyte Proliferative Responses with Decreased Interleukin 6 Secretion. *Immunology Letters*, 50(1-2):29-34. Doi: 10.1016/0165-2478(96)02512-6.

Frosch P. J., Johansen, J. D., Schuttelaar M. L., Silvestre J. F., Sanchez-Perez J., Weisshaar E., Uter W., (2015) Patch Test Results with Fragrance Markers of the Baseline Series – Analysis of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) Network 2009–2012 on Behalf of the ESSCA Network. *Contact Dermatitis*, 73: 1631-1671. Doi: 10.1111/cod.12420.

Heylings J. R., Clowes H. M., Cumberbatch M., Dearman R. J., Fielding I., Hilton J., Kimber I., (1996) Sensitization to 2,4-dinitrochlorobenzene: Influence of Vehicle on Absorption and Lymph Node Activation. *Toxicology*, 109 (1): 57-65. Doi: 10.1016/0300-483X (96)03304-5.

Hoffmann W., Latza U., Baumeister S. E., Hoffmann W., Latza U., Baumeister S. E., Brünger M., Buttman-Schweiger N., Hardt J., Hoffmann V., Karch A., Richter A., Schmidt C. O., Schmidtman I., Swart E., Van den Berg N., (2019) Guidelines and Recommendations for Ensuring Good Epidemiological Practice (GEP): A Guideline Developed by the German Society for Epidemiology. *European Journal of Epidemiology* 34: 301–317. Doi:10.1007/s10654-019-00500-x.

Johansen J. D., Aalto-Korte K., Agner T., Andersen K. E., Bircher A., Bruze M., Cannavó A., Giménez-Arnau A., Gonçalo M., Goossens A., John S. M., Lidén C., Lindberg M., Mahler V., Matura M., Rustemeyer T., Serup J., Spiewak R., Thyssen J.P., Vigan M., White I.R., Wilkinson M., Uter W., (2015) European Society of Contact Dermatitis Guideline for Diagnostic Patch Testing – Recommendations on Best Practice. *Contact Dermatitis*, 73(4):195-221. Doi: 10.1111/cod.12432.

OCDE (2010), Sensibilisation cutanée : Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, Section 4 : Effets sur la santé, No. 429: Éditions OCDE, Paris. Doi: 10.1787/9789264071117-fr.

OCDE (2010), Sensibilisation cutanée : Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques : DA, Section 4 : Effets sur la santé, No. 442A. Éditions OCDE, Paris. Doi: 10.1787/9789264090989-fr.

OCDE (2016), Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches to be Used Within Integrated Approaches to Testing and Assessment, Series on Testing & Assessment No 255. ENV/JM/MONO(2016)28.

OCDE (2016), Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches and Individual Information Sources to be Used Within Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Skin Sensitisation, Series on Testing & Assessment, No 256. ENV/JM/MONO(2016)29.

OCDE (2022), Sensibilisation cutanée *in vitro* : Méthode d'essai ARE-Nrf2 luciférase, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé, No 442D : Éditions OCDE, Paris, Doi: 10.1787/9789264229778-fr.

OCDE (2022), Sensibilisation cutanée, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé, No. 406. Éditions OCDE, Paris. Doi: 10.1787/9789264070677-fr.

OCDE (2023), Approches définies pour la sensibilisation cutanée, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé. No 497. Éditions OCDE, Paris. Doi: 10.1787/383d0478-fr.

OCDE (2023), Supporting Document to the OECD Guideline 497 on Defined Approaches for Skin Sensitisation, Series on Testing & Assessment No 336. ENV/CBC/MONO(2021)11.

OCDE (2023), Sensibilisation cutanée *in chemico* : Essai portant sur l'événement clef relatif à l'établissement d'une liaison covalente avec les protéines, dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé, No 442C, Éditions OCDE, Paris, Doi: 10.1787/9789264229723-fr.

OECD (2023), Sensibilisation cutanée *in vitro* : Essai de sensibilisation cutanée *in vitro* portant sur l'événement clé relatif à l'activation des cellules dendritiques dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables pour la sensibilisation cutanée, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Effets sur la santé, No 442E, Éditions OCDE, Paris, Doi: 10.1787/9789264276505-fr.

Strickland J., Abedini J., Allen D. G., Gordon J., Hull V., Kleinstreuer N. C., Ko H. S., Matheson J., Thierse H. J., Truax J., Vanselow J. T., Herzler M., (2023) A Database of Human Predictive Patch Test Data for Skin Sensitization. Archives of Toxicology, 97(11):2825-2837. Doi: 10.1007/s00204-023-03530-3.

U.S. Consumer Product Safety Commission (U.S. CPSC) (2013) CPSC Staff's Strong Sensitizer Guidance Document.

Organisation mondiale de la Santé, Conseil des organisations internationales des sciences médicales (OMS, CIOMS). International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies. (2009), ISBN 92 9036 081 X. ».