



**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****Trente-sixième session**

Genève, 5-7 décembre 2018

Point 3 d) de l'ordre du jour provisoire

Critères de classification et communication des dangers y relatifs :**Utilisation de méthodes d'expérimentation non animales
pour le classement des dangers pour la santé****Révision du chapitre 3.2 du SGH pour y incorporer
pleinement les méthodes d'expérimentation
non animales****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*****Introduction**

1. Le présent document de travail résume les travaux du groupe de travail informel de l'utilisation de méthodes d'expérimentation non animales pour le classement des dangers pour la santé se rapportant au chapitre 3.2, Corrosion cutanée/Irritation cutanée. Considéré avec le document informel INF.6, il soumet au Sous-Comité pour accord une révision dudit chapitre afin que celui-ci rende mieux compte de la capacité, de la disponibilité et de l'utilité pour le classement des méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* et des méthodes non fondées sur des essais, comme les modèles informatiques et la lecture croisée.

Contexte

2. Le mandat confié au groupe de travail par le Sous-Comité (document informel INF.27/Rev.2 (trente et unième session)) énumère quatre activités principales :

a) Recenser et évaluer des méthodes d'essai *in vitro* et *in chemico* disponibles, validées au niveau international, et des directives existantes concernant les méthodes *in silico*,

* Conformément au programme de travail du Sous-Comité pour 2017-2018, approuvé par le Comité à sa huitième session (voir ST/SG/AC.10/C.3/100, par. 98, et ST/SG/AC.10/44, par. 14).



y compris les méthodes de regroupement, de relations quantitatives-structure-activité (QSAR) et de lecture croisée, qui pourraient être utiles pour le classement des risques du Système général harmonisé (SGH) s'agissant des classes de danger pour la santé et l'environnement, en utilisant une approche par étapes commençant par une classe de danger devant être déterminée par le Groupe ;

b) Déterminer, pour chaque classe de danger, la nécessité d'élaborer une méthode d'évaluation intégrée ou par étapes, en tenant compte de toutes les informations scientifiques et des combinaisons de méthodes de classement de dangers pertinentes et, lorsque les substances et les mélanges peuvent être classés en ayant recours à des méthodes d'expérimentation non animales, si de nouveaux critères de classification doivent être introduits dans le SGH ou si les critères existants doivent être modifiés ;

c) Élaborer des projets de modification et d'ajout au SGH pour faciliter le classement des dangers en utilisant des méthodes d'expérimentation non animales lorsqu'il convient, compte tenu des limites et des incertitudes pertinentes. Les modifications et les ajouts devraient inclure, selon qu'il convient, les critères de classification, notes, diagrammes de décision, évaluation par étapes et directives et prendre en compte les besoins de tous les secteurs ;

d) Signaler au Sous-Comité du SGH les progrès réalisés, le cas échéant. La dernière mise à jour de l'état d'avancement figure dans le document informel INF.25 présenté à la trente-cinquième session.

3. Le groupe de travail informel compte environ 50 membres, ce qui témoigne de l'importance de ses travaux et de l'intérêt qu'ils suscitent.

4. Il a estimé au début de ses travaux que la corrosion ou l'irritation cutanée constituerait un bon point de départ pour son entreprise, dans la mesure où les méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* reconnues et validées au plan international sont bien établies.

5. Les débats au sein du groupe de travail sont animés et détaillés et le groupe a travaillé sans relâche pour s'acquitter de son mandat et trouver des solutions aux problèmes qui se sont présentés. Par exemple, six webinaires ont été organisés entre janvier et début septembre 2018 (26 février, 9 mars, 8 mai, 15 juin, 24 juillet et 7 septembre), avec pour objectif d'achever les travaux du groupe sur le chapitre 3.2 au cours de l'exercice biennal actuel. Après chaque réunion, les Pays-Bas et le Royaume-Uni, qui codirigent le groupe, révisaient le projet de texte du chapitre 3.2 et rédigeaient des documents sur les différents sujets afin de faire avancer les débats, en tenant compte des observations écrites et des informations communiquées par les membres du groupe sur des questions précises.

6. Les paragraphes 7 à 22 ci-après donnent au Sous-Comité un aperçu de la nature des travaux menés, des questions soulevées et des solutions adoptées. Les modifications apportées au chapitre 3.2 sont résumées dans l'annexe au présent document. Par souci de clarté, l'intégralité du texte du chapitre 3.2 tel que révisé figure dans le document informel INF.6 avec des annotations indiquant les changements effectués par rapport à la septième édition révisée du SGH.

Questions abordées et solutions apportées

Méthode intégrée ou par étapes

7. Le groupe de travail a longuement comparé la méthode par étapes du SGH couplée à la méthode d'évaluation d'ensemble de la force probante des données utilisée actuellement pour le classement en matière de corrosion ou d'irritation cutanée avec l'approche intégrée qui est maintenant adoptée par l'Organisation de coopération et de développement économiques. Il a tiré la conclusion générale que les deux approches n'étaient pas contradictoires et que la méthode par étapes pouvait s'inscrire dans le cadre de la méthode intégrée.

8. Certains membres du groupe de travail ont estimé que la méthode intégrée (qui examine dès le départ toutes les données selon la méthode fondée sur la force probante de

toutes les données) était préférable, mais d'autres souhaitaient conserver l'approche par étapes. Le compromis auquel le groupe est parvenu consiste à conserver la méthode par étapes en lui apportant certaines modifications et à appliquer une méthode d'évaluation de la force probante des données lorsque les informations disponibles donnent des résultats incohérents ou contradictoires dans une même étape et de recourir à une évaluation d'ensemble de la force probante des données en présence de résultats incohérents ou contradictoires entre les étapes. Dans le cadre de l'évaluation d'ensemble de la force probante des données, les données correspondant au niveau de préoccupation le plus élevé sont affectées à l'étape supérieure et font l'objet d'une évaluation plus détaillée lorsque les données de l'étape inférieure font état d'un niveau de préoccupation plus élevé que celles de l'étape supérieure. En outre, l'ordre relatif de certaines étapes actuelles a été revu (voir par. 16 et 17 ci-après).

9. L'examen détaillé de la méthode par étapes et de la méthode intégrée, et la nécessité de réexaminer l'ordre adéquat, dans la méthode par étapes, des essais *in vitro/ex vivo* validés et des données ne reposant pas sur des essais, a également amené à s'interroger sur les conclusions pouvant être tirées des données obtenues sur l'homme et des « autres données existantes sur des effets cutanés sur animaux », ce que cela recouvre exactement et quelles en sont les limites pour la classification dans la pratique.

10. Des documents portant sur ces aspects ont été élaborés et examinés. Les résultats de ces discussions font l'objet de trois nouvelles sous-sections figurant dans les informations complémentaires au chapitre 3.2 :

a) Une orientation vers des informations utiles sur les forces et faiblesses des différentes méthodes fondées et non fondées sur des essais, et vers des directives utiles sur la manière d'appliquer une méthode fondée sur la force probante des données (3.2.5.3.1) ;

b) Des directives sur l'utilisation des données obtenues sur l'homme pour le classement de la corrosion ou de l'irritation cutanée (3.2.5.3.2) ; et

c) Des directives sur l'utilisation d'autres données existantes sur des effets cutanés sur animaux en vue de leur classement comme corrosion ou irritation cutanée (3.2.5.3.5).

Méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* et méthodes non fondées sur des essais

11. De nouvelles sous-sections ont été ajoutées, qui indiquent comment classer la corrosion ou l'irritation cutanée sur la base de données *in vitro/ex vivo* (3.2.2.3) et qui énumèrent les méthodes non fondées sur des essais comme les modèles informatiques qui prévoient les relations structure-activité, les systèmes informatiques experts et la lecture croisée par analogie ou par catégorie (3.2.2.6). Le terme plus large « méthodes non fondées sur des essais » remplace désormais « relations structure-activité validées » dans la septième édition révisée du SGH.

12. Pour le classement fondé sur les données *in vitro/ex vivo*, certains membres du groupe ont estimé qu'il était important d'établir dans le SGH les critères de classification des données obtenues par le biais des méthodes d'essai validées pertinentes, comme c'est le cas actuellement pour les données fondées, par exemple, sur les méthodes normalisées d'expérimentation animale s'appuyant sur la Ligne directrice n° 404 de l'OCDE. D'autres membres ont considéré qu'il ne fallait pas inclure des critères de classification spécifiques en raison des éventuels ajouts aux méthodes existantes pouvant apparaître au fil du temps et des modifications apportées aux critères. Un compromis a été trouvé, consistant à présenter les critères des données *in vitro/ex vivo* sous forme de « commentaires et informations complémentaires » dans le tableau 3.2.6 (pour la corrosion cutanée) et dans le tableau 3.2.7 (pour l'irritation cutanée). Ces tableaux fournissent les éléments essentiels d'une nouvelle sous-section dans les commentaires et informations complémentaires (3.2.5.3.4, Classification fondée sur des données *in vitro/ex vivo*).

13. Un problème a surgi dans l'élaboration du tableau 3.2.6 en raison de la présence, dans la Ligne directrice n° 431 de l'OCDE, de plusieurs méthodes, chacune assortie de critères de classification différents. Actuellement les différentes méthodes sont désignées au niveau de

l'OCDE par des noms de marque comme EpiSkin™ et EpiDerm™. Cependant, les noms de marque ne doivent pas apparaître dans les publications de l'ONU ; il a donc fallu trouver un autre moyen de relier les méthodes de l'OCDE aux critères du tableau 3.2.6. Le problème a été résolu avec l'aide du secrétariat de l'OCDE, en énumérant les différentes méthodes de la Ligne directrice n° 431 comme méthode 1, 2, 3, etc. La Ligne directrice sera mise à jour en conséquence et publiée avant la fin de 2018. Le groupe de travail informel remercie vivement le secrétariat de l'OCDE pour l'aide qu'il lui a apportée dans la résolution de ce problème administratif.

14. Il est désormais établi que lorsque l'autorité compétente n'a pas adopté la catégorie 3, le résultat négatif d'un essai *in vitro/ex vivo* visant à déterminer l'irritation cutanée reconnu et validé au plan international peut être utilisé pour conclure à la non-classification pour l'irritation cutanée. De la même façon, il est maintenant indiqué explicitement que compte dûment tenu de la fiabilité et de l'applicabilité au cas par cas, un résultat négatif obtenu au moyen d'une méthode non fondée sur des essais peut conclure au non-classement.

15. Le groupe de travail informel a remarqué qu'à mesure que les travaux relatifs à d'autres classes de dangers pour la santé progressent, il est possible que le texte qu'il a élaboré ou un texte similaire sur la classification ayant recours à des méthodes non fondées sur des essais puisse s'appliquer à toutes les classes de dangers pour la santé du SGH. Si cela est avéré, un tel texte aura davantage sa place dans la section 1.3. Cependant, le choix qui est fait pour le moment est celui d'une nouvelle sous-section sur les méthodes non fondées sur les essais (3.2.2.6).

Présentation des critères de classification et de l'ordre des étapes

16. De la même façon que des sous-sections portant sur la manière de classer la corrosion cutanée et l'irritation cutanée basée sur des données *in vitro* et *ex vivo* (3.2.2.3) et sur des méthodes non fondées sur des essais (3.2.2.6) ont été ajoutées, la révision a été l'occasion de rassembler dans une sous-section (3.2.2.1) les dispositions existantes sur la classification des données humaines, en renvoyant aux commentaires et informations correspondants.

17. Comme indiqué dans le paragraphe 8 ci-dessus, l'introduction de critères de classification plus détaillés utilisant des méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* et des méthodes non fondées sur des essais ont amené le groupe de travail informel à examiner l'ordre des étapes. Il résulte notamment de cet exercice que dans la figure 3.2.1, l'évaluation par étapes s'effectue désormais en suivant l'ordre ci-après, et que le texte de la section 3.2.2, Critères de classification des substances, reprend cet ordre. En particulier, les données, *in vitro/ex vivo* sont désormais classées dans l'étape 2, alors qu'elles se trouvaient dans l'étape 3 dans la septième édition révisée du SGH.

Étape 1 – Données existantes relatives à la corrosion ou à l'irritation cutanée obtenues sur l'homme ou données animales normalisées

Étape 2 – Données *in vitro/ex vivo* existantes en matière de corrosion ou d'irritation cutanée

Étape 3 – D'autres données existantes sur des effets cutanés sur animaux

Étape 4 – Évaluation fondée sur le pH

Étape 5 – Méthodes non fondées sur les essais

Étape 6 – Prise en compte de l'ensemble des données convaincantes

18. Le groupe de travail informel a mis au point une version modifiée de la figure 3.2.1 qui illustre l'ordre révisé des étapes et d'autres changements détaillés. Il a aussi expérimenté un nouveau diagramme afin d'illustrer plus clairement la démarche liée à la méthode par étapes. Le nouveau diagramme est plus conceptuel et contient moins de détails que la figure 3.2.1 de la septième édition révisée du SGH. Cependant, il fait clairement ressortir le fait qu'il faut avoir recours à la méthode de prise en compte des données convaincantes lorsqu'il est possible de classer les données dans une étape, mais que d'autres données provenant d'une étape inférieure orientent vers un classement plus strict. Au cours des débats, le groupe de travail informel a estimé que le diagramme constituait une amélioration importante.

19. Le nouveau diagramme a été inclus dans la proposition de texte révisé du chapitre 3.2 (voir l'annexe et le document informel INF.6). Le groupe de travail informel est satisfait de constater que tous les éléments importants de la figure 3.2.1 ont été intégrés au chapitre 3.2 révisé, soit dans le texte, soit dans le nouveau diagramme et dans les notes qui s'y rattachent. Il est toutefois conscient du fait que, si le Sous-Comité approuve le chapitre 3.2 révisé, il s'ensuivra une période intérimaire au cours de laquelle la figure 3.2.1 se présentera différemment de la figure 3.3.1 correspondante pour les lésions oculaire/l'irritation oculaire grave. Comme indiqué dans le paragraphe 23 ci-après, si le Sous-Comité prolonge le mandat du groupe de travail informel pour le prochain exercice biennal, la modification du chapitre 3.3 de manière à ce qu'il reflète mieux les méthodes d'expérimentation non animales fera partie de ses principales priorités.

20. Des modifications correspondantes ont été apportées au diagramme de décision des 3.2.1 et 3.2.2.

21. En examinant l'application de la méthode par étapes lors de l'application des critères de classification utilisant la mesure du pH (étape 4), le groupe de travail informel a observé dans certains cas un manque de cohérence dans la septième édition révisée du SGH entre le texte du 3.2.2.2.5 (et du 3.2.3.1.2 pour les mélanges), la figure 3.2.1, et le diagramme de décision 3.2.1. L'existence de classifications différentes pourrait aboutir à une situation dans laquelle on trouve un pH extrême, une faible capacité tampon et aucune autre donnée pour confirmer que la substance ou le mélange n'est pas corrosif. Au cours de ses débats, le groupe de travail a estimé que, dans de tels cas, il faudrait indiquer que le classement est non concluant. Les modifications correspondantes ont été apportées à la proposition de révision du chapitre 3.2 pour garantir la cohérence dans ces cas de figure.

Indépendance par rapport aux méthodes d'essais/épreuves

22. Pour déterminer les dangers pour la santé et l'environnement, le paragraphe 1.3.2.4.3 du SGH établit le principe selon lequel « les essais/épreuves pour l'évaluation des propriétés dangereuses, qui sont réalisé(e)s conformément aux principes scientifiques reconnus internationalement, peuvent être utilisé(e)s pour déterminer les dangers [...]. Les critères du SGH [...] sont indépendants des méthodes d'essais/d'épreuves, ce qui permet d'utiliser différentes approches à la condition que ces dernières soient scientifiquement valables et qu'elles aient été validées selon des procédures internationales et des critères déjà établis dans les systèmes existants pour les dangers visés et produisent des données acceptables pour toutes les parties ». Cependant, des exemples précis de ces méthodes sont souvent donnés pour aider les utilisateurs du SGH. Au cours de la révision du chapitre 3.2, le groupe de travail informel a fait tout son possible pour maintenir ce principe tout en continuant à donner des informations pratiques aux utilisateurs du SGH.

Mesures à prendre et étapes suivantes

23. Le Sous-Comité est invité à adopter le chapitre 3.2 révisé tel qu'il est présenté dans l'annexe au présent document et dans le document informel INF.6.

24. Pour la suite, le groupe de travail informel rappelle que son objectif à long terme est de s'assurer que des méthodes d'expérimentation non animales soient systématiquement intégrées dans le SGH de manière à rendre compte de leur importance croissante et de leur intérêt scientifique, tout en reconnaissant leurs limites. Avec l'accord du Sous-Comité, les activités prévues pour le prochain exercice biennal comprennent la mise à jour des chapitres sur les classes de dangers portant sur les irritations oculaires/lésions oculaires graves et la sensibilisation cutanée, en application de son mandat.

Annexe

Modifications qu'il est proposé d'apporter au chapitre 3.2

Modifier le chapitre 3.2 comme suit :

3.2.1 Remplacer le 3.2.1.2 par le texte suivant :

« 3.2.1.2 À des fins de classement, toutes les informations disponibles et utiles sur la corrosion et l'irritation cutanée sont collectées et leur qualité est évaluée en termes de pertinence et de fiabilité. Lorsque cela est possible, le classement devrait être fondé sur des données produites à l'aide de méthodes reconnues et validées sur le plan international, comme les Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques ou des méthodes équivalentes. On trouvera dans les sections 3.2.2.1 à 3.2.2.6 des critères de classification pour les différents types d'informations pouvant être disponibles. ».

Ajouter deux nouveaux paragraphes comme suit :

« 3.2.1.3 Une approche par étapes (voir 3.2.2.7) organise les informations disponibles en niveaux/étapes permettant une prise de décisions d'une manière structurée et progressive. Le classement est effectué automatiquement quand les informations répondent systématiquement aux critères. Cependant, lorsque les informations disponibles donnent des résultats incohérents ou contradictoires à une même étape, le classement d'une substance ou d'un mélange s'effectue sur la base de la force probante des données à cette étape. Dans certains cas, lorsque les informations provenant de différentes étapes donnent des résultats incohérents ou contradictoires (voir 3.2.2.7.3), ou lorsque, prises séparément, les données ne sont pas suffisantes pour déterminer le classement, on a recours à une évaluation globale de la force probante des données (voir 1.3.2.4.9 et 3.2.5.3.1).

3.2.1.4 On trouve dans le 3.2.5.3. des indications relatives à l'interprétation des critères et des renvois aux documents d'orientation pertinents. ».

3.2.2 Modifier le 3.2.2 comme suit :

« Les substances peuvent être affectées à l'une des trois catégories suivantes de cette classe de danger :

a) Catégorie 1 (corrosion cutanée) :

Cette catégorie peut être subdivisée en trois sous-catégories (1A, 1B et 1C) auxquelles peuvent avoir recours les autorités qui ont besoin de plus d'une classe d'effets corrosifs.

Les substances corrosives doivent être classées dans la catégorie 1 quand la classification dans une sous-catégorie n'est pas exigée par une autorité compétente ou quand les données permettant la classification dans une sous-catégorie sont insuffisantes.

S'il existe des données suffisantes et si la classification dans une sous-catégorie est exigée par une autorité compétente, les substances peuvent être classées dans l'une des trois sous-catégories 1A, 1B ou 1C ;

b) Catégorie 2 (irritation cutanée) ;

c) Catégorie 3 (légère irritation cutanée) :

Cette catégorie est à la disposition des autorités qui souhaitent utiliser plus d'une catégorie d'irritation cutanée (par exemple pour classer les pesticides). ».

3.2.2.1 Modifier comme suit le titre du 3.2.2.1 : « Classification fondée sur des données obtenues sur l'homme ».

Modifier comme suit le texte du 3.2.2.1 et les paragraphes qui le composent :

« Les données fiables et de bonne qualité existantes relatives à la corrosion/l'irritation cutanée obtenues sur l'homme devraient être dûment exploitées lorsqu'elles présentent un intérêt pour le classement (voir 3.2.5.3.2). Les données tirées de l'exposition humaine devraient être évaluées en premier lieu, dans la mesure où elles donnent des informations en relation directe avec les effets sur la peau. Les données existantes obtenues sur l'homme peuvent résulter d'une exposition unique ou d'expositions répétées dans divers cas de figure relevant, par exemple, de la vie professionnelle, de la consommation, des transports ou des interventions d'urgence, et être rapportées dans des études cliniques et épidémiologiques et dans des études de cas et des observations bien étayées (voir le paragraphe 1.1.2.5 c) du chapitre 1.1 et les paragraphes 1.3.2.4.7 et 1.3.2.4.9 du chapitre 1.3). Bien que les données obtenues sur l'homme provenant de bases de données sur les accidents ou de centres antipoison puissent servir aux fins de la classification, l'absence d'incidents ne suffit pas à elle seule à justifier l'absence de classification, étant donné que les expositions sont généralement inconnues ou incertaines. ».

3.2.2.1 Le titre « Classification basée sur les résultats d'essais normalisés sur les animaux » devient le titre du 3.2.2.2.

Ajouter un nouveau texte au 3.2.2.2, sous le titre « Classification basée sur les résultats d'essais normalisés sur les animaux » :

« La Ligne directrice n° 404 de l'OCDE est la méthode d'essai sur les animaux validée et acceptée au plan international aux fins de la classification comme substance corrosive ou irritante pour la peau (voir tableaux 3.2.1 et 3.2.2, respectivement) disponible actuellement et constituant l'essai normalisé sur les animaux. Dans sa version actuelle, la Ligne directrice n° 404 de l'OCDE utilise au maximum trois animaux. Les résultats des études menées sur les animaux en application des précédentes versions de la Ligne directrice n° 404 de l'OCDE, pour lesquelles on utilisait plus de trois animaux, sont également considérés comme des essais normalisés sur les animaux lorsqu'ils sont interprétés conformément au 3.2.5.3.3. ».

Le titre « Corrosion cutanée », qui apparaissait sous le 3.2.2.1.1, figure désormais sous le 3.2.2.2.1.

Le 3.2.2.1.1.2 devient le 3.2.2.2.1.1 et le 3.2.2.1.1.4, le 3.2.2.2.1.2. Supprimer les 3.2.2.1.1.2 et 3.2.2.1.1.3.

Supprimer la note a du tableau 3.2.1.

La section 3.2.2.1.2 et les paragraphes 3.2.2.1.2.1 à 3.2.2.1.2.5 deviennent la section 3.2.2.2.2 et les paragraphes 3.2.2.2.2.1 à 3.2.2.2.2.5 respectivement.

Supprimer la note c (L'évaluation d'une étude portant sur quatre, cinq ou six animaux doit se faire selon les critères du 3.2.5.3) du tableau 3.2.2.

3.2.2.3 Ajouter le nouveau sous-titre suivant : « 3.2.2.3 Classification basée sur des données *in vitro/ex vivo* ».

3.2.2.3.1-3.2.2.3.4.3 Ajouter les nouveaux paragraphes suivants :

« 3.2.2.3.1 Les méthodes d'essai individuelles *in vitro/ex vivo* disponibles actuellement portent soit sur l'irritation cutanée, soit sur la corrosion cutanée, mais pas sur les deux effets en même temps. Par conséquent, le classement fondé uniquement sur les résultats des essais *in vitro/ex vivo* peut requérir des données obtenues à partir de plusieurs méthodes. Pour les autorités utilisant la catégorie 3, il est important de noter que les méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* disponibles actuellement ne permettent pas l'identification des substances classées dans la catégorie 3.

- 3.2.2.3.2 Dans la mesure du possible, la classification devrait être basée sur des données produites en utilisant des méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées et acceptées au plan international, et en appliquant les critères de classification prévus par ces méthodes. Les données *in vitro/ex vivo* ne peuvent être utilisées à des fins de classement que lorsque la substance soumise à l'essai relève du domaine d'application des méthodes d'essai utilisées. Les limites supplémentaires décrites dans les documents publiés doivent également être prises en compte.
- 3.2.2.3.3 Corrosion cutanée
- 3.2.2.3.3.1 Lorsque des essais ont été menés conformément aux Lignes directrices n° 430, 431 ou 435 de l'OCDE, une substance est classée pour la corrosion cutanée dans la catégorie 1 (et, si possible, dans les sous-catégories 1A, 1B ou 1C) sur la base des critères indiqués dans le tableau 3.2.6.
- 3.2.2.3.3.2 Certaines méthodes *in vitro/ex vivo* ne permettent pas d'établir une distinction entre les sous-catégories 1B et 1C (voir tableau 3.2.6). Lorsque les autorités compétentes demandent que des sous-catégories soient indiquées et que les données *in vitro/ex vivo* existantes ne le permettent pas, des informations complémentaires doivent être prises en compte pour établir une distinction entre ces deux sous-catégories. La catégorie 1 est celle qui s'applique en l'absence d'informations complémentaires ou lorsque celles-ci sont insuffisantes.
- 3.2.2.3.3.3 Une substance reconnue non corrosive devrait être prise en considération aux fins de son classement comme substance irritante pour la peau.
- 3.2.2.3.4 Irritation cutanée
- 3.2.2.3.4.1 Lorsque l'on peut exclure la corrosivité et que les essais ont été menés conformément à la Ligne directrice n° 439 de l'OCDE, une substance est classée dans la catégorie 2 comme irritante pour la peau, sur la base des critères établis dans le tableau 3.2.7.
- 3.2.2.3.4.2 Si les autorités compétentes adoptent la catégorie 3, il est important de signaler que les méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* disponibles actuellement pour l'irritation cutanée (par exemple la Ligne directrice n° 439 de l'OCDE) ne permettent pas le classement des substances dans cette catégorie. Dans ce cas, si les critères de classement des catégories 1 ou 2 ne sont pas remplis, des informations complémentaires sont nécessaires pour établir une distinction entre la catégorie 3 et l'absence de classement.
- 3.2.2.3.4.3 Lorsque les autorités compétentes n'adoptent pas la catégorie 3, un résultat négatif obtenu à l'issue d'un essai *in vitro/ex vivo* reconnu et validé au plan international pour l'irritation cutanée, par exemple la Ligne directrice n° 439 de l'OCDE, peut être utilisé pour conclure à l'absence de classement au titre de l'irritation cutanée. ».
- 3.2.2.4 Ajouter le nouveau sous-titre suivant : « 3.2.2.4 Classification basée sur d'autres données existantes sur des effets cutanés sur animaux ».

Ajouter le nouveau paragraphe suivant :

« D'autres données existantes sur des effets cutanés sur animaux peuvent être utilisées à des fins de classement, qui peuvent présenter des limites quant aux conclusions pouvant être tirées (voir 3.2.5.3.5). Lorsqu'une substance est très toxique par voie cutanée, il se peut qu'il n'y ait pas eu d'étude de corrosion ou d'irritation cutanée *in vivo* dans la mesure où la quantité de substance à appliquer pour l'essai aurait dépassé de manière considérable la dose toxique et, de ce fait, aurait provoqué la mort des animaux. Lorsque des études de toxicité aiguë contiennent des observations portant sur la corrosion ou l'irritation cutanée, ces données peuvent être exploitées pour le classement, pour autant que les dilutions utilisées et les espèces soumises aux essais soient pertinentes. Les substances solides (poudres) peuvent devenir corrosives ou

irritantes lorsqu'elles sont humidifiées ou en contact avec la peau humide ou les muqueuses. Cela est généralement indiqué dans les méthodes d'essai normalisées. Des instructions sur l'utilisation d'autres données existantes sur des effets cutanés sur animaux, portant notamment sur les essais de toxicité aiguë et de toxicité par doses répétées, ainsi que sur d'autres essais, sont fournies dans le 3.2.5.3.5. ».

3.2.2.5 Ajouter le nouveau sous-titre suivant : « 3.2.2.5 Classification basée sur les propriétés chimiques ».

Ajouter le nouveau paragraphe suivant :

« Des effets cutanés peuvent être indiqués par des pH extrêmes comme ≤ 2 et $\geq 11,5$, surtout lorsqu'ils sont associés à une réserve alcaline ou acide (capacité tampon) élevée. On peut généralement s'attendre à ce que de telles substances produisent des lésions importantes sur la peau. Une substance est considérée comme corrosive pour la peau (catégorie 1) si son pH est ≤ 2 ou $\geq 11,5$. Toutefois, si l'examen de la réserve acide/alcaline laisse penser que la substance pourrait ne pas être corrosive en dépit d'un pH faible ou élevé, il faut en obtenir confirmation à l'aide d'autres données, de préférence tirées d'un essai *in vitro/ex vivo* approprié et validé. En l'absence de données complémentaires en cas de pH extrême combiné à une faible capacité tampon, on considère qu'on ne peut pas aboutir à une conclusion. La capacité tampon et le pH peuvent être déterminés par des méthodes d'essai, parmi lesquelles les Lignes directrices n° 122 de l'OCDE. ».

3.2.2.6 Ajouter le nouveau sous-titre suivant : « 3.2.2.6 Classification basée sur des méthodes non fondées sur des essais ».

Ajouter les nouveaux paragraphes suivants :

« 3.2.2.6.1 Le classement, y compris l'absence de classement, peut reposer sur des méthodes non fondées sur des essais appliquées au cas par cas, compte dûment tenu de la fiabilité et de l'applicabilité. Ces méthodes comprennent les modèles informatisés estimant les relations qualitatives structure-activité (alertes structurelles, SAR) ou les relations quantitatives structure-activité (QSAR), les systèmes informatiques experts et la lecture croisée par analogie ou par catégorie.

3.2.2.6.2 La méthode de lecture croisée par analogie ou par catégorie doit pouvoir reposer sur suffisamment de données d'essai fiables pour une (des) substance(s) similaire(s) et justifier de la similarité de la (des) substance(s) testée(s) et de la (des) substance(s) à classer. Lorsqu'une justification valable de la méthode de lecture croisée est fournie, elle a souvent un poids supérieur par rapport aux méthodes (Q)SAR.

3.2.2.6.3 La classification basée sur les méthodes (Q)SAR requiert des données suffisantes et la validation du modèle. La validité des modèles informatiques et de la prévision devrait être évaluée sur la base des principes de validation des (Q)SAR internationalement reconnus. S'agissant de la fiabilité, l'absence d'alertes dans un modèle SAR ou dans un système expert ne suffit pas à justifier l'absence de classement. ».

3.2.2.7 Le 3.2.2.2, « Classification par étapes », devient le 3.2.2.7.

Renommer le paragraphe 3.2.2.2.1 et modifier le texte comme suit :

« 3.2.2.7.1 Une évaluation des données initiales par étapes (voir la figure 3.2.1) peut être conduite, sous réserve d'applicabilité, sachant que tous les éléments d'information ne sont pas forcément pertinents. Cependant, toutes les informations disponibles, utiles et d'une qualité suffisante doivent être examinées pour s'assurer de leur cohérence avec la classification établie. ».

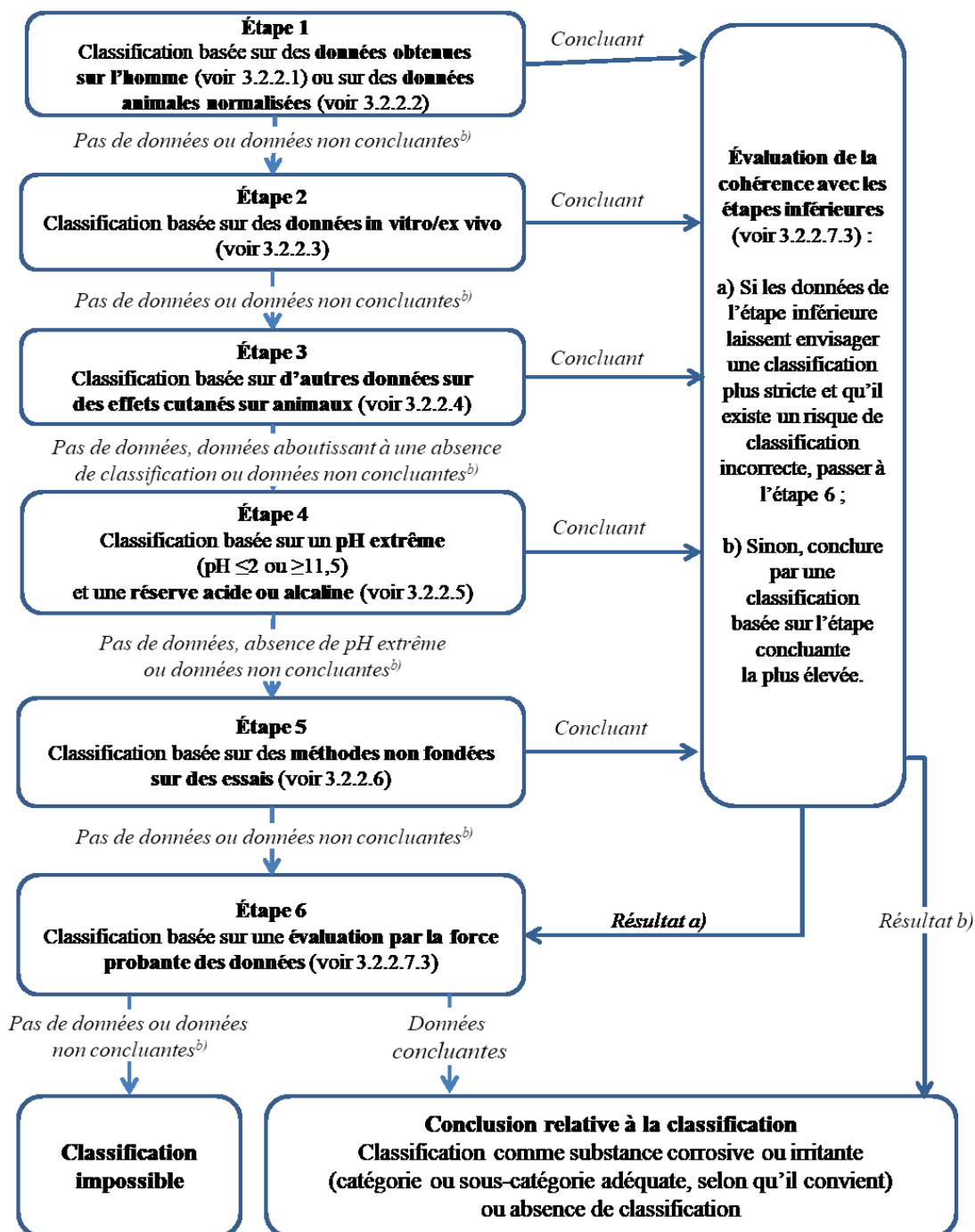
Supprimer les paragraphes 3.2.2.2.2 à 3.2.2.2.7 et ajouter les nouveaux paragraphes suivants avec la numérotation indiquée :

« 3.2.2.7.2 Dans la méthode par étapes (fig. 3.2.1), les données existantes obtenues sur l'homme ou sur les animaux constituent l'étape supérieure, suivies par les données *in vitro/ex vivo*, par les autres données existantes sur des effets cutanés sur animaux disponibles, puis par d'autres sources d'information. Lorsque les informations provenant des données réunies dans la même étape sont incohérentes ou contradictoires, la conclusion pour cette étape est déterminée par une méthode fondée sur la force probante des données.

3.2.2.7.3 Lorsque les informations provenant de plusieurs étapes sont incohérentes ou contradictoires au regard de la classification établie, les informations de qualité suffisante d'une étape supérieure ont généralement un poids supérieur par rapport aux informations provenant d'une étape inférieure. Cependant, lorsque les informations d'une étape inférieure aboutiraient à une classification plus stricte que les informations d'une étape supérieure, et qu'il y a un risque de classification incorrecte, le classement est alors déterminé par une méthode globale fondée sur la force probante des données. Par exemple, après avoir consulté les instructions du 3.2.5.3 comme il convient, les responsables de la classification, préoccupés par le résultat négatif obtenu pour la corrosion cutanée dans une étude *in vitro/ex vivo* alors que le résultat était positif pour la corrosion cutanée en utilisant d'autres données existantes sur des effets cutanés sur animaux, utiliseraient une méthode globale fondée sur la force probante des données. Il en irait de même lorsque des données obtenues sur l'homme feraient état d'une irritation, mais que les épreuves *in vitro/ex vivo* donneraient des résultats positifs pour la corrosion. ».

Modifier le titre de la figure 3.2.1 comme suit : « Figure 3.2.1 Application de la méthode par étapes pour la corrosion et l'irritation cutanées^{a)} ».

Ajouter la nouvelle figure 3.2.1 et les notes correspondantes comme suit :



Remplacer comme suit le texte des notes a) et b) :

« a) Il convient de prendre connaissance du texte explicatif du 3.2.2.7 ainsi que des instructions du 3.2.5.3 avant d'appliquer la méthode. Seules des données fiables, adéquates et d'une qualité suffisante devraient être prises en compte dans le cadre de la méthode par étapes ;

b) Les informations peuvent être non concluantes pour différentes raisons, notamment :

- Les données disponibles peuvent être de qualité insuffisante, ou insuffisantes ou inadéquates à d'autres titres aux fins du classement, par exemple en raison de problèmes de qualité liés à une méthode ou à une communication des données expérimentales ;

- Les données disponibles peuvent être insuffisantes pour parvenir à une conclusion concernant le classement ; elles peuvent par exemple convenir pour prouver qu'il y a irritation, mais ne pas être adaptées pour prouver l'absence de corrosivité ;
- Si les autorités compétentes utilisent la catégorie 3 (irritation cutanée légère), les données disponibles ne permettront pas toujours d'établir une distinction entre la catégorie 3 et la catégorie 2 ou entre la catégorie 3 et l'absence de classification ;
- La méthode utilisée pour produire les données disponibles peut ne pas convenir pour conclure à l'absence de classification (voir 3.2.2 et 3.2.5.3 pour plus de détails). Ainsi, les méthodes *in vitro/ex vivo* et les méthodes non fondées sur des essais doivent être validées explicitement à cette fin. ».

Supprimer les notes c), d), e) et f).

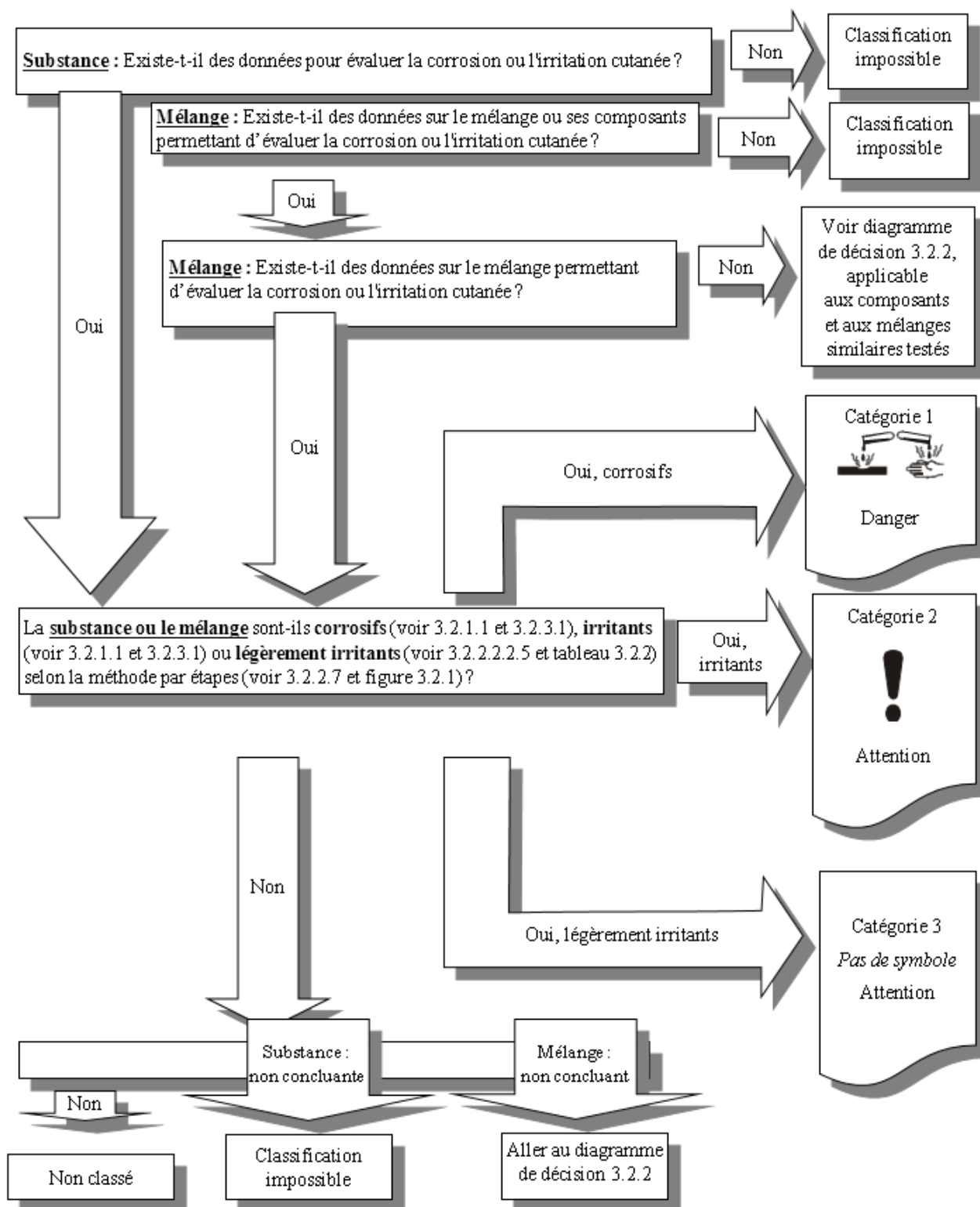
3.2.3.1 Remplacer le texte du paragraphe 3.2.3.1.1 par le texte suivant :

« 3.2.3.1.1 En général, 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 (comme illustré à la figure 3.2.1). S'il est impossible d'établir une classification en utilisant l'approche par étapes, appliquer alors les dispositions du 3.2.3.2 ou du 3.2.3.3, selon qu'il convient. ».

Remplacer le texte du 3.2.3.1.2 par le texte suivant :

« 3.2.3.1.2 Les données *in vitro/ex vivo* produites à l'aide de méthodes d'essai validées peuvent ne pas avoir été validées en utilisant des mélanges, mais sont cependant considérées comme étant largement applicables à ceux-ci. Elles ne peuvent néanmoins être utilisées pour le classement des mélanges que si tous les ingrédients les composant relèvent du domaine d'application des méthodes d'essai utilisées. Des restrictions spécifiques aux domaines d'application sont décrites dans les méthodes d'essai respectives, qui devraient être prises en compte, de même que toute information complémentaire publiée à ce sujet. Lorsqu'il existe des raisons de supposer que le domaine d'application d'une méthode d'essai donnée est limité, ou des éléments l'attestant, il convient de faire preuve de circonspection dans l'interprétation des données, ou de considérer que les résultats ne sont pas applicables. ».

3.2.5.1 Remplacer le diagramme de décision 3.2.1 et les notes correspondantes par le diagramme de décision suivant :



3.2.5.3.1 Ajouter un nouveau sous-titre, « Documents de référence utiles », portant le numéro 3.2.5.3.1, ainsi que le texte suivant :

« Des informations utiles sur les avantages et les inconvénients des différentes méthodes d'essai et des méthodes non fondées sur des essais, ainsi que des conseils utiles sur la manière d'appliquer une méthode fondée sur la force probante des données, sont fournies dans le document n° 203 de l'OCDE, Guidance Document on An Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Skin Corrosion and Irritation (méthode intégrée d'essai et d'évaluation pour la corrosion et l'irritation cutanées). ».

3.2.5.3.2 Ajouter un nouveau sous-titre, « Instructions d'utilisation de données obtenues sur l'homme pour le classement au titre de la corrosion cutanée ou de l'irritation cutanée », sous le numéro 3.2.5.3.2.

Ajouter les nouveaux paragraphes suivants :

« 3.2.5.3.2.1 Les données obtenues sur l'homme sont en général de deux types : les données provenant d'une expérience préalable (études de cas publiées sur la vie professionnelle, la consommation, les transports ou les situations d'urgence, et études épidémiologiques, par exemple) ou d'essais sur des humains (essais cliniques ou tests épicutanés, par exemple). Des données humaines fiables, utiles et de bonne qualité sont en général un élément important pour le classement. Cependant, les données obtenues sur l'homme peuvent avoir des limites. On trouve dans le document 203 de l'OCDE (sect. III.A, part 1, module 1) des indications détaillées sur les avantages et les limites des données obtenues sur l'homme pour l'irritation et la corrosion cutanées.

3.2.5.3.2.2 En général, les tests épicutanés (patch) sont effectués sur les humains pour établir une distinction entre les substances irritantes et non irritantes. On évite d'appliquer une substance corrosive sur la peau humaine. Un autre essai est normalement effectué au préalable pour exclure la corrosivité. En principe, le test épicutané n'établit pas à lui seul une distinction entre substances irritantes et corrosives. Dans quelques rares cas, les données tirées du test épicutané peuvent être utilisées en vue de la classification comme substance corrosive (par exemple, application d'un patch après un test *in vitro* faussement négatif). Cependant, la combinaison d'un essai épicutané et d'un nombre suffisant d'autres informations sur la corrosion cutanée peut servir à établir une classification dans le cadre d'une évaluation fondée sur la force probante des données.

3.2.5.3.2.3 Certaines autorités compétentes n'acceptent pas que les essais épicutanés soient réalisés uniquement à des fins de détection des dangers (voir 1.3.2.4.7) ; d'autres acceptent que ces essais soient utilisés à des fins de classement au titre de l'irritation cutanée.

3.2.5.3.2.4 Il n'a pas été établi de critères spécifiques au niveau international pour les résultats des essais épicutanés aboutissant au classement dans la catégorie 2 (irritation cutanée) ou dans la catégorie 3 (légère irritation), ou à une absence de classement. Par conséquent, les résultats d'un essai épicutané sont généralement utilisés dans le cadre d'une évaluation fondée sur la force probante des données. Certaines autorités compétentes peuvent toutefois fournir des directives spécifiques. Un essai épicutané effectué auprès d'un nombre suffisant de volontaires et dont les résultats sont clairement négatifs après exposition à la substance non diluée pendant 4 heures peut justifier une absence de classification.

3.2.5.3.2.5 Des informations tirées d'études de cas humains peuvent être utilisées pour que le produit soit classé comme étant corrosif lorsque des lésions cutanées irréversibles ont été observées. Il n'existe aucun critère de classification reconnu sur le plan international pour l'irritation. Un avis d'expert peut donc être nécessaire pour déterminer si la durée d'exposition est suffisante et s'il existe suffisamment d'informations de suivi sur le long terme pour tirer une

conclusion quant à la classification. Les études de cas dans lesquelles on a constaté une irritation ou une absence d'effets peuvent ne pas être concluantes en tant que telles, mais être utilisées dans le cadre d'une évaluation fondée sur la force probante des données. ».

3.2.5.3.3 Ajouter un nouveau sous-titre, « Classification fondée sur les résultats d'essais normalisés sur des animaux portant sur plus de trois animaux ».

Les paragraphes 3.2.5.3.1 à 3.2.5.3.5 actuels deviennent les paragraphes 3.2.5.3.3.1 à 3.2.5.3.3.5.

3.2.5.3.4 Ajouter un nouveau sous-titre, « Critères de classification fondés sur des données *in-vitro/ex vivo* », sous le numéro 3.2.5.3.4, et ajouter le nouveau texte suivant :

« Lorsque des essais *in vitro/ex vivo* ont été menés conformément aux Lignes directrices n° 430, 431, 435 ou 439 de l'OCDE, les critères de classement dans la catégorie 1 (et, si possible, dans les sous-catégories 1A, 1B ou 1C) pour la corrosion cutanée et dans la catégorie 2 pour l'irritation cutanée, sont indiqués dans les tableaux 3.2.6 et 3.2.7. ».

Ajouter un nouveau tableau portant le titre suivant :

« Tableau 3.2.6 : Critères de corrosion cutanée pour les méthodes *in vitro/ex vivo* ».

Ajouter le nouveau tableau suivant :

Catégorie	Ligne directrice n° 430 de l'OCDE (Essai de résistance électrique transcutanée)	Ligne directrice n° 431 de l'OCDE Méthodes d'essai sur l'épiderme humain reconstitué : méthodes 1, 2, 3 et 4 telles que numérotées dans l'annexe 2 de la Ligne directrice n° 431 de l'OCDE		Ligne directrice n° 435 de l'OCDE Méthode d'essai <i>in vitro</i> sur membrane d'étanchéité			
	<p>Utilisation de disques cutanés de rats. Les produits chimiques corrosifs sont décelés sur la base de leur capacité à provoquer la perte de l'intégrité du <i>stratum corneum</i>. La fonction de barrière de la peau est évaluée par l'enregistrement du passage d'ions à travers celle-ci. L'impédance électrique de la peau est mesurée au moyen de la résistance électrique transcutanée (RET). Dans le cas d'une RET réduite (présentant des valeurs autour de 5 kΩ ou moins) en l'absence d'une lésion majeure, un essai de confirmation du résultat positif est effectué lors d'une étape de fixation d'un colorant, afin de déterminer si l'accroissement de la perméabilité ionique est imputable à la destruction physique du <i>stratum corneum</i>. Les critères sont basés sur la valeur moyenne de la RET en kΩ, et parfois sur la teneur en colorant.</p>	<p>Quatre méthodes similaires selon lesquelles le produit chimique testé est appliqué localement sur un modèle tridimensionnel d'épiderme humain reconstitué qui reproduit fidèlement les propriétés des couches supérieures de la peau humaine. La méthode d'essai part du principe que les substances corrosives sont capables de pénétrer dans le <i>stratum corneum</i> (couche cornée), par diffusion ou érosion, et sont cytotoxiques pour les cellules des couches sous-jacentes. La viabilité des tissus est mesurée par conversion enzymatique du colorant vital MTT en un sel de formazan bleu mesuré quantitativement après son extraction des tissus. Les substances corrosives sont mises en évidence par leur capacité à faire chuter la viabilité cellulaire sous un seuil prédéterminé.</p> <p>Les critères sont fondés sur le pourcentage de viabilité des tissus au terme d'une période d'exposition donnée.</p>		<p>Méthode d'essai <i>in vitro</i> sur membrane comprenant une membrane biologique macromoléculaire synthétique et un système de détection chimique. Les dommages sur la membrane sont mesurés après l'application du produit chimique sur la surface de la membrane d'étanchéité synthétique.</p> <p>Les critères sont fondés sur le temps moyen de pénétration (ou percée) de la membrane d'étanchéité <i>f</i> par le produit chimique.</p> <table border="1" data-bbox="1659 751 2016 1166"> <tr> <td data-bbox="1659 751 1848 1166">Produits chimiques de type 1 (forte réserve acide ou alcaline)</td> <td data-bbox="1854 751 2016 1166">Produits chimiques de type 2 (faible réserve acide ou alcaline)</td> </tr> </table>		Produits chimiques de type 1 (forte réserve acide ou alcaline)	Produits chimiques de type 2 (faible réserve acide ou alcaline)
Produits chimiques de type 1 (forte réserve acide ou alcaline)	Produits chimiques de type 2 (faible réserve acide ou alcaline)						
1	<p>a) Valeur moyenne de la RET ≤5 kΩ et disques cutanés montrant des lésions manifestes (par exemple une perforation) ; ou</p> <p>b) Valeur moyenne de la RET ≤5 kΩ et :</p>	Méthode 1 <35 % après 3, 60 ou 240 min d'exposition	Méthodes 2, 3 et 4 <50 % après 3 min d'exposition ; ou ≥50 % après 3 min d'exposition et <15 % après 60 min d'exposition	≤240 min	≤60 min		

	<p>i) Les disques cutanés ne montrent aucune lésion manifeste (par exemple une perforation) ; mais</p> <p>ii) L'essai de confirmation du résultat positif lors d'une étape de fixation d'un colorant est positif.</p>						
1A	Sans objet	Méthode 1 <35 % après 3 min d'exposition	Méthode 2 <25 % après 3 min d'exposition	Méthode 3 <18 % après 3 min d'exposition	Méthode 4 <15 % après 3 min d'exposition	0-3 min	0-3 min
1B		≥ 35 % après 3 min d'exposition et <35 % après 60 min d'exposition ou ≥ 35 % après 60 min d'exposition et <35 % après 240 min d'exposition	≥ 25 % après 3 min d'exposition et répondant aux critères pour la catégorie 1	≥ 18 % après 3 min d'exposition et répondant aux critères pour la catégorie 1	≥ 15 % après 3 min d'exposition et répondant aux critères pour la catégorie 1	>3 à 60 min	>3 à 30 min
1C						>60 à 240 min	>30 à 60 min
Non classé comme corrosif pour la peau	<p>a) La valeur moyenne de la RET est >5 kΩ ; ou</p> <p>b) La valeur moyenne de la RET est ≤ 5 kΩ et :</p> <p>i) Les disques cutanés ne montrent aucune lésion manifeste (par exemple une perforation) ; et</p> <p>ii) L'essai de confirmation du résultat positif lors d'une étape de fixation d'un colorant est négatif.</p>	≥ 35 % après 240 min d'exposition	≥ 50 % après 3 min d'exposition et ≥ 15 % après 60 min d'exposition			>240 min	>60 min

Ajouter un nouveau tableau portant le titre suivant :

« Tableau 3.2.7 Critères d'irritation cutanée pour les méthodes *in vitro* ».

Insérer le nouveau tableau suivant :

Catégorie	Ligne directrice n° 439 de l'OCDE Méthodes d'essai sur épiderme humain reconstitué
	<p>Quatre méthodes similaires (1 à 4) selon lesquelles le produit chimique est appliqué localement à un modèle tridimensionnel d'épiderme humain reconstitué, qui reproduit fidèlement les propriétés des couches supérieures de la peau humaine. La viabilité tissulaire est mesurée par conversion enzymatique du colorant vital MTT en un sel de formazan bleu mesuré quantitativement après son extraction des tissus. Les produits chimiques irritants sont mis en évidence par leur capacité à faire chuter la viabilité cellulaire sous un seuil prédéterminé.</p> <p>Les critères sont fondés sur le pourcentage moyen de viabilité tissulaire après exposition et incubation post-traitement.</p>
1 ou 2	<p>Viabilité tissulaire moyenne en pourcentage : (\leq)50 %.</p> <p><i>Note</i> : Les méthodes d'essai sur épiderme humain reconstitué qui font l'objet des présentes lignes directrices ne peuvent permettre de trancher entre les catégories 1 et 2 du SGH. Des informations complémentaires sont nécessaires sur la corrosion cutanée afin de décider du classement définitif [voir aussi le document d'orientation n° 203 de l'OCDE].</p>
2	<p>Viabilité tissulaire moyenne en pourcentage \leq50 % et produit chimique testé considéré comme non corrosif (par exemple sur la base des Lignes directrices n° 430, 431 ou 435)</p>
Non classé comme irritant cutané ou classé dans la catégorie 3	<p>Viabilité tissulaire moyenne en pourcentage >50 %</p> <p><i>Note</i> : Les méthodes d'essai sur épiderme humain reconstitué qui font l'objet des présentes lignes directrices ne peuvent permettre de trancher entre la catégorie 3 facultative du SGH et l'absence de classification comme irritant cutané. Des informations complémentaires doivent être communiquées sur l'irritation cutanée pour les autorités qui souhaitent disposer de plus d'une catégorie d'irritation cutanée.</p>

3.2.5.3.5 Ajouter un nouveau sous-titre au 3.2.5.3.5, « Instructions d'utilisation d'autres données existantes sur des effets cutanés sur animaux aux fins du classement au titre de la corrosion cutanée ou de l'irritation cutanée », et ajouter les nouveaux paragraphes suivants :

« 3.2.5.3.5.1 Approche générale

Toutes les autres données animales existantes devraient être examinées avec soin et utilisées seulement si elles sont concluantes pour le classement. Il convient de ne pas perdre de vue, lors de l'examen de ces données, que la description des lésions de la peau peut être incomplète, que les essais et les observations ont pu être réalisés sur une espèce animale autre que le lapin, et que la sensibilité peut varier d'une espèce à l'autre. En général, l'épaisseur de la peau diminue avec le poids corporel. Il existe aussi d'autres facteurs qui ont une influence sur les variations selon l'espèce. En outre, pour la plupart des essais, les effets corrosifs et irritants doivent être évités. Ces effets ne peuvent donc être observés que dans des études de détermination des doses utilisant un petit nombre d'animaux, avec un nombre limité d'observations et d'informations.

- 3.2.5.3.5.2 Autres limites relatives aux données et conséquences pour la classification
- 3.2.5.3.5.2.1 Les essais de toxicité aiguë, les études de toxicité à doses répétées sur les animaux et les études de sensibilisation et d'absorption cutanée peuvent tous s'écarter de la norme pour l'essai *in vivo* d'irritation ou de corrosion cutanée aiguë (voir par exemple la Ligne directrice n° 404 de l'OCDE) en ce qui concerne la durée d'exposition, le rapport dose/surface, l'utilisation de substances dissoutes, le niveau d'occlusion, le type de patch, l'établissement des scores et le suivi des lésions cutanées et des espèces soumises à l'essai.
- 3.2.5.3.5.2.2 La destruction des tissus cutanés dans tout essai de toxicité cutanée aiguë (voir par exemple la Ligne directrice n° 402 de l'OCDE) devrait être prise en compte pour le classement du produit comme substance corrosive (catégorie 1 ou sous-catégorie 1A, 1B ou 1C lorsque cela est possible et nécessaire). On peut envisager de classer comme irritant pour la peau un produit utilisé dans le cadre d'une étude de toxicité aiguë portant sur les lapins et remplissant les critères exposés dans le tableau 3.2.2 lorsque les conditions d'exposition permettent d'exclure les effets corrosifs. Une irritation cutanée observée dans le cadre d'une étude de toxicité aiguë portant sur d'autres espèces devrait être considérée comme non concluante, dans la mesure où ces espèces peuvent être plus ou moins sensibles que les lapins. Cette observation devrait être prise en compte dans le cadre d'une évaluation fondée sur la force probante des données. L'absence d'irritation cutanée devrait également être considérée comme non concluante et prise en compte dans une évaluation fondée sur la force probante des données.
- 3.2.5.3.5.2.3 Les études de toxicité par administration répétée d'une dose (voir par exemple les Lignes directrices n°s 410 et 412 de l'OCDE) peuvent être utilisées pour classer les produits comme corrosifs lorsque l'on observe une destruction des tissus cutanés après les premières expositions. Toutefois, ce type d'exposition est généralement évité et les effets ne peuvent être observés que dans des études de détermination des doses. De plus, l'établissement de sous-catégories pour la corrosion est rarement possible en raison de la durée de la période qui s'écoule entre le début de l'exposition et la première observation. L'observation d'une irritation cutanée ou de l'absence d'effets irritants pour la peau devrait être considérée comme non concluante. Les effets cutanés observés uniquement après des expositions multiples peuvent indiquer une sensibilisation cutanée plutôt qu'une irritation de la peau.
- 3.2.5.3.5.2.4 Il faut éviter toute exposition provoquant irritation sévère et corrosion dans les études de sensibilisation cutanée sur les cobayes (voir par exemple la Ligne directrice n° 406 de l'OCDE). Ces effets ne sont donc généralement observés que dans les études de détermination des doses, dont les résultats, à l'exception de ceux qui sont produits par injection intradermique dans l'essai de maximisation, peuvent être utilisés pour classer le produit comme corrosif lorsque l'on observe une destruction des tissus cutanés. La présence ou l'absence d'irritation cutanée dans une étude de sensibilisation cutanée devrait être considérée comme non concluante en soi, dans la mesure où les espèces soumises à l'essai peuvent être plus ou moins sensibles que les lapins, mais les signes d'irritation doivent être pris en compte dans une évaluation fondée sur la force probante des données.
- 3.2.5.3.5.2.5 Les données d'irritation résultant de l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (voir par exemple les Lignes directrices n°s 429, 442A et 442B de l'OCDE) ne devraient en principe pas être utilisées à des fins de classification dans la mesure où la substance est appliquée sur le dos de l'oreille par application topique ouverte et que dans certains cas des moyens spécifiques sont utilisés pour une meilleure pénétration cutanée. De plus, en raison de l'augmentation proportionnelle de l'épaisseur de la peau du fait de

l'augmentation de la masse corporelle, c'est la souris qui s'éloigne le plus des lapins et des humains.

- 3.2.5.3.5.2.6 Dans les études sur l'absorption cutanée (voir par exemple la Ligne directrice n° 427 de l'OCDE), les conditions d'exposition provoquant une corrosion cutanée sont généralement évitées dans la mesure où cela nuit à l'absorption. Les informations relatives aux effets cutanés tirées de ces études ne permettent pas d'établir directement une classification, mais peuvent être examinées dans le cadre d'une méthode fondée sur la force probante des données. Les informations relatives à l'absorption cutanée peuvent cependant être prises en compte dans le cadre d'une évaluation fondée sur les données probantes puisqu'un niveau élevé d'absorption cutanée combiné à des éléments supplémentaires révélant une cytotoxicité élevée peut être un signe d'irritation ou de corrosion. ».
-