



**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-neuvième session**

Genève, 8-10 juillet 2020

Point 3 i) de l'ordre du jour provisoire

Critères de classification et communication des dangers s'y rapportant :**Autres questions****Précision concernant les critères de classification
de la mutagénicité sur les cellules germinales dans
la catégorie 1B****Communication de l'Union européenne******Introduction**

1. La Commission européenne remercie le secrétariat et tous les représentants d'avoir accepté d'examiner la présente proposition, qui vise à préciser les critères de classification de la mutagénicité sur les cellules germinales dans la catégorie 1B.
2. Les critères actuels ont donné lieu à des différences d'interprétation entre les experts s'agissant de l'application du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) dans l'édition en vigueur. La prescription visant à « démontrer » que la substance ou (son ou) ses métabolites sont capables d'interagir avec le matériel génétique des cellules germinales » a notamment rendu difficile la classification dans la catégorie 1B. Nous estimons que cette prescription n'a jamais eu pour but de ne permettre la classification dans la catégorie 1B que des substances pour lesquelles une interaction moléculaire avec le matériel génétique des cellules germinales a été prouvée explicitement, dans la mesure où de telles données sont difficiles à obtenir dans la pratique. Ce libellé peut donner lieu à différentes interprétations, et l'on constate que c'est ce qui se produit ; il est donc proposé de le modifier.
3. Nous considérons que des informations indirectes démontrant qu'une substance ou son ou ses métabolites sont capables d'interagir avec le matériel génétique des cellules germinales, lorsque des résultats positifs ont été obtenus lors d'essais du pouvoir mutagène sur des cellules somatiques de mammifères *in vivo*, suffisent à justifier une classification dans

* Nouveau tirage pour raisons techniques (30 septembre 2020).

** Sous-programme 2 du budget-programme pour 2020 (A/74/6 (Sect. 20)) et informations complémentaires.



la catégorie 1B. Ces informations pourraient comprendre une évaluation fondée sur des preuves prenant en compte toutes les données disponibles, y compris les données toxicocinétiques des études *in vivo* ou les pièces justificatives d'autres études disponibles prouvant que la substance ou son ou ses métabolites atteignent les cellules germinales.

4. La bonne application des critères actuels a jusqu'à présent été entravée par l'absence de méthodes d'essai précises permettant d'évaluer la mutagénicité sur les cellules germinales, de sorte que très peu d'études ont été menées et que l'on dispose de peu de données et d'une expérience limitée pour évaluer ces études. En outre, il n'existe aucune méthode d'essai pleinement validée qui prenne en compte tous les effets de la génotoxicité (c'est-à-dire la mutation des gènes, la clastogénicité ou l'aneugénicité) à tous les stades de la maturation des cellules germinales¹. Une autre lacune est à noter, à savoir le manque de méthodes d'essai pour analyser l'induction d'altérations génotoxiques dans les cellules germinales femelles.

5. De plus, conformément au SGH, il est préférable d'éviter d'utiliser des animaux vivants pour les essais, notamment lorsque cela ne mène pas nécessairement à une amélioration de la sécurité des travailleurs, des consommateurs et de la population en général². Par conséquent, les critères de classification devraient être établis de manière à éviter des essais supplémentaires sur les animaux, si l'on estime qu'ils ne permettront pas d'aboutir à un résultat décisif.

6. Il est proposé de revoir la définition des critères de classification dans la catégorie 1B afin de permettre l'utilisation d'autres types de données comme preuve indirecte d'une interaction avec les cellules germinales, telles que les données toxicocinétiques provenant des études de toxicité pour la reproduction *in vivo* actuellement acceptées, ou des pièces justificatives provenant d'autres études disponibles. Les effets sur les gonades observés dans les études de toxicité pour la reproduction peuvent par exemple démontrer que la substance a atteint les cellules germinales. On dispose déjà d'une expérience considérable de l'utilisation de ce type de données dans l'évaluation des pesticides et des produits pharmaceutiques. Une telle méthode permettrait ensuite de classer des substances dans la catégorie 1B sans avoir à mener une ou des études supplémentaires de mutagénicité des cellules germinales *in vivo*, et d'éviter une classification dans la catégorie 2 fondée sur d'éventuels faux négatifs tirés de ces études.

7. En outre, les révisions suivantes sont proposées :

- a) catégorie 1B a) : supprimer le terme « héréditaires » pour inclure tout type d'essai sur cellules germinales (par exemple l'essai n° 488 des Lignes directrices de l'OCDE intitulé « Essai de mutations génétiques des cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques ») ;
- b) catégorie 1B b) : afin d'éviter une utilisation incohérente du terme « mutagénicité » entre la catégorie 1B et la catégorie 2, il est proposé d'ajouter « ou d'autres essais *in vivo* du pouvoir génotoxique sur des cellules somatiques de mammifères, étayés par des résultats positifs provenant d'autres essais du pouvoir mutagène *in vitro* » ;
- c) catégorie 1B b) : remplacer « cellules germinales » par « gonades » car il est parfois difficile sur le plan technique de détecter une substance ou son ou ses métabolites dans les cellules germinales, en particulier dans le cas des cellules germinales femelles ;
- d) Nota : ajouter ceci : « ; de même, pour les substances pouvant faire l'objet d'une lecture croisée avec les substances classées dans la catégorie 1B, une classification dans ladite catégorie devrait être envisagée pour pouvoir appliquer une méthode de lecture croisée, conformément au paragraphe 3.2.2.6.2 du SGH ».

¹ F. Marchetti et al., *Environmental and Molecular Mutagenesis*, vol. 61 (2020), p. 42 à 54 ; CL. Yauk et al., *Mutation Research*, vol. 783 (2015), p. 36 à 54.

² Voir le paragraphe 1.3.2.4.6 du SGH.

Proposition

8. Il est proposé de modifier la figure 3.5.1 comme suit : (le texte ~~biffé en rouge~~ est supprimé et le texte souligné en bleu est ajouté) :

Figure 3.5.1 :Catégories de danger pour les agents mutagènes des cellules germinales

<u>CATÉGORIE 1 :</u>	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires est avérée, ou qui sont à considérer comme induisant des mutations héréditaires, dans les cellules germinales des êtres humains.
Catégorie 1A :	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée Résultats positifs provenant d'études épidémiologiques humaines.
Catégorie 1B :	Substances à considérer comme induisant des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains <ul style="list-style-type: none"> a) Des essais <i>in vivo</i> de mutations héréditaires sur des cellules germinales de mammifères ont donné un (des) résultat(s) positif(s) ; ou b) Des essais <i>in vivo</i> de mutation sur des cellules somatiques de mammifères <u>ou d'autres essais <i>in vivo</i> du pouvoir génotoxique sur des cellules somatiques de mammifères, étayés par des résultats positifs provenant d'autres essais du pouvoir mutagène <i>in vitro</i></u> ont donné un (des) résultat(s) positif(s) et certains indices laissent supposer que la substance peut provoquer des mutations dans les cellules germinales. Ces indices supplémentaires peuvent provenir, par exemple, d'essais du pouvoir mutagène/génotoxique sur des cellules germinales <i>in vivo</i>, ou de la démonstration que la substance ou (son ou) ses métabolites sont capables d'interagir avec le matériel génétique des cellules germinales <u>d'atteindre les gonades</u> ; ou c) Des essais ont montré que la substance a des effets mutagènes sur les cellules germinales humaines, sans que la transmission de ces mutations à la descendance n'ait été établie ; par exemple, une augmentation de la fréquence de l'aneuploïdie dans les spermatozoïdes des hommes exposés.
<u>CATÉGORIE 2 :</u>	Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains. Résultats positifs des expériences sur des mammifères et/ou, dans certains cas, des expériences <i>in vitro</i> , obtenus lors : <ul style="list-style-type: none"> a) D'essais <i>in vivo</i> du pouvoir mutagène sur des cellules somatiques de mammifères ; ou b) D'autres essais <i>in vivo</i> du pouvoir génotoxique sur des cellules somatiques, étayés par des résultats positifs provenant d'autres essais du pouvoir mutagène <i>in vitro</i>. <p>NOTA : <i>On envisagera de classer parmi les agents mutagènes de la Catégorie 2 les substances qui donnent des résultats positifs dans les essais <i>in vitro</i> du pouvoir mutagène sur des cellules de mammifères et qui présentent une analogie quant à la relation structure-activité avec des agents mutagènes connus des cellules germinales ; de même, pour les substances pouvant faire l'objet d'une lecture croisée avec les substances classées dans la catégorie 1B, une classification dans ladite catégorie devrait être envisagée.</i></p>