



**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-deuxième session**

Genève, 6-8 juillet 2022

Point 2 d) de l'ordre du jour provisoire

**Classement relatif à la sensibilisation cutanée en fonction des résultats
de l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques
conformément à la ligne directrice 442B de l'OCDE****Précisions sur les critères de classement relatif
à la sensibilisation cutanée à l'aide d'études
sur les animaux****Communication de l'expert du Japon****Introduction**

1. Le présent document rend compte des résultats des travaux menés par le Japon pour préciser les critères de classement relatif à la sensibilisation cutanée à l'aide d'études sur les animaux. Le Japon tient à remercier le secrétariat et tous les experts qui ont examiné sa proposition à ce sujet.

Examen

2. Le chapitre 3.4 du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) comprend trois méthodes d'essai portant sur la sensibilisation cutanée pour le classement des produits chimiques dans la catégorie 1. Parmi elles, on trouve deux épreuves prédictives sur cobaye (la méthode de maximisation sur le cobaye et la méthode de Buehler), qui correspondent à la ligne directrice 406 de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), et l'essai radioisotopique de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ci-après ELGL), qui correspond à la ligne directrice 429 de l'OCDE (OCDE, 2010). Ces trois méthodes peuvent aussi servir au classement des produits chimiques dans les sous-catégories 1A et 1B du SGH, pour l'information sur leur capacité de sensibilisation cutanée (Organisation des Nations Unies, 2021).

3. Il existe trois variantes non radioisotopiques de l'ELGL (ligne directrice 429 de l'OCDE), à savoir la méthode DA, qui correspond à la ligne directrice 442A de l'OCDE et les méthodes BRDU-ELISA ou FCM, qui correspondent à la ligne directrice 442B de l'OCDE (OCDE, 2018). Bien que ces variantes aient été validées scientifiquement pour la



décision de classement dans la catégorie 1 du SGH ou de non classement, leur applicabilité actuelle au classement en vertu SGH n'est pas clairement décrite dans cet instrument.

4. En outre, des chercheurs japonais ont étudié l'applicabilité des données issues de la méthode BrdU-ELISA au classement dans les sous-catégories du SGH et tenté de définir un critère optimal d'affectation à ces sous-catégories du SGH en utilisant cette méthode (Maeda et Takeyoshi, 2019). Il a été confirmé que ce nouveau critère était applicable à la souche de souris la plus communément utilisée (Kobayashi *et al.*, 2020).

Tableau 1

Nouveau critère de classement dans les sous-catégories du SGH grâce à la méthode BrdU-ELISA

| Catégorie | Critère |
|-----------|--------------------------|
| 1 | $IS \geq 1,6$ |
| 1A | Valeur CE1,6 $\leq 6 \%$ |
| 1B | Valeur CE1,6 $> 6 \%$ |

5. Le Japon a proposé que le nouveau critère ci-dessus soit intégré dans le chapitre 3.4 à la trente-neuvième session du Sous-Comité. Il a été convenu de le faire au titre du plan de travail biennal 2021-2022. Parallèlement, le Japon a mené des travaux en coordination avec les travaux actuels du Royaume-Uni et des Pays-Bas.

6. Entre-temps, le secrétariat de l'OCDE a bien voulu coordonner une évaluation entre collègues du bien-fondé, de la validité et de l'applicabilité du critère proposé, menée de juin à octobre 2021 par cinq membres du groupe d'experts de l'OCDE sur la sensibilisation cutanée. Dans son rapport (voir le document informel INF.4), ce groupe a conclu que sur la base des documents soumis, le critère proposé répondait aux principes de validation du document d'orientation n° 34 de l'OCDE. On trouvera dans le document informel INF.5 les réponses du Japon aux observations du groupe d'examen.

7. Quant aux informations complémentaires, des chercheurs japonais ont cherché sur le portail eChemPortal de l'OCDE des données issues d'essais de sensibilisation cutanée obtenues par la méthode BrdU-ELISA, collectées au titre du Règlement REACH (Takeyoshi et Nara, 2021), et ils ont constaté que les critères de sous-catégorisation en vigueur pour l'ELGL radioisotopique n'étaient pas appliqués correctement aux données obtenues avec la méthode BrdU-ELISA, pour la valeur CE1,6 avec un seuil de 2 %. L'enquête a révélé que le potentiel de sensibilisation prévisible de certains produits chimiques avait pu être sous-estimé sur la base de la plage allant de 2 à 6 % pour la valeur CE1,6. Afin d'éviter une application incorrecte des critères du SGH ainsi qu'une communication erronée des dangers des produits chimiques, il serait souhaitable de procéder à une révision rapide et appropriée de cet instrument. L'application du critère de sous-catégorisation permettra également d'utiliser les données issues des essais BrdU-ELISA pour classer correctement les produits chimiques.

8. Sur la base des solutions de substitution non radioisotopiques à l'ELGL susmentionnées, telles qu'énumérées dans les lignes directrices 442A et B de l'OCDE, il est proposé d'ajouter les descriptions des critères correspondant à ces méthodes, ainsi que du critère de sous-catégorisation reposant sur les données obtenues avec la méthode BrdU-ELISA qui figurent dans la ligne directrice 442B de l'OCDE. On améliorera ainsi la pertinence du classement des produits chimiques dans les différentes catégories du SGH au moyen des variantes non radioisotopiques de l'ELGL, et l'affectation aux sous-catégories 1A et 1B au moyen de la BrdU-ELISA. On évitera en outre que les critères du SGH soient mal appliqués et les dangers des produits chimiques incorrectement communiqués.

9. Afin de rendre les choses plus claires pour le classement des sensibilisants cutanés dans la catégorie 1 au moyen d'études chez l'animal, il est proposé de modifier le paragraphe 3.4.2.2.3.1 du SGH (voir la proposition au paragraphe 13 ci-dessous).

10. Pour faciliter les travaux de classement et l'utilisation du SGH, il a été jugé judicieux de présenter ces informations sous forme de tableau. C'est pourquoi il est proposé d'ajouter, après le 3.4.2.2.3.1, un nouveau tableau 3.4.3 intitulé Résultats des essais sur l'animal pour la catégorie 1 (voir la proposition au paragraphe 14 ci-dessous).

11. L'ajout de ce nouveau tableau entraîne d'autres modifications, à savoir la renumérotation des tableaux existants et le changement des renvois à ces tableaux au 3.4.2.2.3.2 (tableau « Résultats des essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1A »), au 3.4.2.2.3.3 (tableau « Résultats des essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1B »), au 3.4.3.3 (tableau « Valeurs seuil/limites de concentration des composants d'un mélange considérés comme sensibilisants respiratoires ou cutanés qui détermineraient la classification du mélange ») et au 3.4.4.1 (tableau « Éléments d'étiquetage attribués aux sensibilisants respiratoires et cutanés »), ainsi que dans les diagrammes de décision 3.4.1 et 3.4.2. Les modifications qu'il convient d'apporter en conséquence font l'objet des paragraphes 15 à 20 ci-dessous.

12. En ce qui concerne les tableaux relatifs aux résultats des essais sur l'animal pour les sous-catégories 1A et 1B, il est proposé d'ajouter de nouveaux critères (« Valeur EC_{1,6} ≤ 6 % » et « Valeur EC_{1,6} > 6 % » respectivement) correspondant à la méthode BrdU-ELISA (voir la proposition aux paragraphes 15 et 16 ci-dessous).

En outre, il est proposé d'ajouter une nouvelle note sous chacun de ces tableaux afin de préciser qu'aucun critère validé et accepté au niveau international ne permet actuellement de classer des sensibilisants cutanés dans une sous-catégorie pour les méthodes d'ELGL DA et BrdU-FCM, comme expliqué aux paragraphes 15 et 16, afin d'éviter une sous-catégorisation incorrecte lorsque ces méthodes sont appliquées.

Modifications proposées

(les ajouts au texte actuel figurent en caractères gras soulignés)

13. Remplacer le paragraphe 3.4.2.2.3.1 comme suit :

« 3.4.2.2.3.1 Pour la Catégorie 1, lorsqu'on utilise une méthode d'essai avec adjuvant pour la sensibilisation cutanée, le test est considéré comme positif si au moins 30 pour cent des animaux réagissent. Avec une méthode d'essai sur le cobaye sans adjuvant, le test est considéré comme positif si au moins 15 pour cent des animaux réagissent. Pour la Catégorie 1, un indice de stimulation de trois ou plus est considéré comme une réaction positive à l'essai radioisotopique de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL). Pour les variantes non radioactives de l'ELGL, un indice de stimulation supérieur ou égal à 1,8 pour la méthode DA, à 1,6 pour la méthode BrdU-ELISA, et à 2,7 ou plus pour la méthode BrdU-FCM est considéré comme positif. Les méthodes d'essai de la sensibilisation cutanée sont décrites dans les lignes directrices n^{os} 406 (essai de maximisation sur le cobaye et essai de Buehler sur le cobaye) et 429/442A/442B (essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques) de l'OCDE. D'autres méthodes peuvent être utilisées, à condition qu'elles soient correctement validées et justifiées du point de vue scientifique. Le test de tuméfaction de l'oreille de la souris (MEST) est un test de dépistage fiable pour détecter les sensibilisants modérés à forts et peut constituer la première étape de l'évaluation du pouvoir sensibilisant sur la peau. ».

14. Après le paragraphe 3.4.2.2.3.1, ajouter le nouveau tableau suivant :

« **Tableau 3.4.3**
Résultats des essais sur l'animal pour la catégorie 1

| <u>Essai</u> | <u>Critères</u> |
|---|------------------------------------|
| <u>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques</u> | <u>Indice de stimulation ≥ 3</u> |
| <u>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode DA</u> | <u>Indice de stimulation ≥ 1,8</u> |

| | |
|--|--|
| <u>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-ELISA</u> | <u>Indice de stimulation $\geq 1,6$</u> |
| <u>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-FCM</u> | <u>Indice de stimulation $\geq 2,7$</u> |
| <u>Méthode d'essai sur cobaye avec adjuvant</u> | <u>≥ 30 % réagissent à toute dose d'induction intradermique</u> |
| <u>Méthode d'essai sur cobaye sans adjuvant</u> | <u>≥ 15 % réagissent à toute dose d'induction locale</u> |

».

15. Au paragraphe 3.4.2.2.3.2, remplacer « tableau 3.4.3 » par « **tableau 3.4.4** » dans la phrase et dans le titre du tableau « Résultats des essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1A ».

Dans la première colonne (« Essai »), après la rubrique « Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques », ajouter une nouvelle rubrique « **Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques : BrdU-ELISA** ».

Dans la deuxième colonne (« Critères »), pour la nouvelle rubrique « **Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques : BrdU-ELISA** », ajouter « **Valeur EC1,6 ≤ 6 %** ».

Sous le nouveau tableau 3.4.4, ajouter la note de bas de page suivante :

« NOTA : Comme pour la méthode DA et la méthode BrdU-FCM, aucun critère validé et accepté au niveau international ne permet actuellement de classer des sensibilisants cutanés dans une sous-catégorie. Par conséquent, ces méthodes d'essai ne peuvent être utilisées que pour conclure qu'il convient de classer la substance concernée dans la catégorie 1 ou de ne la classer dans aucune catégorie. ».

16. Au paragraphe 3.4.2.2.3.3, remplacer « tableau 3.4.4 » par « **tableau 3.4.5** » dans la phrase et dans le titre du tableau « Résultats des essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1B ».

Dans la première colonne (« Essai »), après la rubrique « Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques », ajouter une nouvelle rubrique « **Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-ELISA** ».

Dans la deuxième colonne (« Critères »), pour la nouvelle rubrique « **Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-ELISA** », ajouter « **Valeur EC1,6 > 6 %** ».

Sous le nouveau tableau 3.4.5, ajouter la note de bas de page suivante :

« NOTA : comme pour la méthode DA et la méthode BrdU-FCM, aucun critère validé et accepté au niveau international ne permet actuellement de classer des sensibilisants cutanés dans une sous-catégorie. Par conséquent, ces méthodes d'essai ne peuvent être utilisées que pour conclure qu'il convient de classer la substance concernée dans la catégorie 1 ou de ne la classer dans aucune catégorie. ».

17. Au paragraphe 3.4.3.3, remplacer « tableau 3.4.5 » par « **tableau 3.4.6** » dans la phrase et dans le titre du tableau « Valeurs seuil/limites de concentration des composants d'un mélange considérés comme sensibilisants respiratoires ou cutanés qui détermineraient la classification du mélange ».

18. Au paragraphe 3.4.4.1, remplacer « tableau 3.4.6 » par « **tableau 3.4.7** » dans la dernière phrase et dans le titre du tableau « Éléments d'étiquetage attribués aux sensibilisants respiratoires et cutanés ».
19. Au paragraphe 3.4.5.1, « Diagramme de décision 3.4.1 pour la sensibilisation respiratoire », dans la dernière case, remplacer « tableau 3.4.5 » par « **tableau 3.4.6** ».
20. Au paragraphe 3.4.5.2, « Diagramme de décision 3.4.2 pour la sensibilisation cutanée », dans la dernière case, remplacer « tableau 3.4.5 » par « **tableau 3.4.6** ».

Mesure à prendre

21. Le Sous-Comité est invité à approuver les modifications qu'il est proposé d'apporter au paragraphe 3.4.2.2.3 du SGH et celles qui en découlent, telles que décrites aux paragraphes 13 à 20 ci-dessus.

Annexe

Références

Kobayashi T, Maeda Y, Kondo H, Takeyoshi M. (2020), Applicability of the proposed GHS sub-categorization criterion for LLNA: BrdU-ELISA (OECD TG442B) to the CBA/J strain mouse, *Journal of Applied Toxicology*, pp. 1-5.

Maeda Y, Takeyoshi M. (2019), Proposal of GHS sub-categorization criteria for LLNA: BrdU-ELISA (OECD TG442B), *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 107:104409.

Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) (2010), Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 429, Sensibilisation cutanée : essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, OCDE, Paris.

Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) (2010), Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 442A, Sensibilisation cutanée : Sensibilisation cutanée: essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques: DA, OCDE, Paris.

Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) (2018), Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 442B, Sensibilisation cutanée: essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques: BRDU-ELISA OU FCM, OCDE, Paris.

Takeyoshi M, Nara S. (2021), Registration status of skin sensitisation data derived from the Local Lymph Node Assay (LLNA): BrdU-ELISA in REACH, *Archives of Toxicology*, Mai, 95(5):1857 et 1858.

Organisation des Nations Unies (2021), Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH), neuvième édition révisée, chapitre 3.4 Sensibilisation respiratoire ou cutanée, Publications des Nations Unies, New York, p. 153 à 161.
