



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-troisième session**

Genève, 7-9 décembre 2022

Point 3 d) de l'ordre du jour provisoire

Travaux relatifs au Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (ci-après SGH) : Classement relatif à la sensibilisation cutanée en fonction des résultats de l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques conformément à la ligne directrice de l'OCDE 442B**Précisions sur les critères utilisés aux fins du 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 que le Japon a menés pour préciser les critères utilisés aux fins du 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 : 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).

* A/75/6 (Sect. 20), par. 20.51.



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 et 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 du 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 aux sous-catégories en question au moyen de cette méthode (Maeda et Takeyoshi, 2019). Il a été confirmé que le nouveau critère ainsi établi 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 CE _{1,6} ≤ 6 %
1B	Valeur CE _{1,6} > 6 %

5. À la trente-neuvième session du Sous-Comité, le Japon a proposé d'intégrer le nouveau critère susmentionné dans le chapitre 3.4. Le Sous-Comité a décidé d'inscrire la question dans son programme de travail pour la période biennale 2021-2022, puis le Japon a mené des travaux en coordination avec les travaux du Royaume-Uni et des Pays-Bas.

6. En parallèle, le secrétariat de l'OCDE a bien voulu coordonner l'examen par des pairs du bien-fondé, de la validité et de l'applicabilité du critère proposé, mené de juin à octobre 2021 par cinq membres du groupe d'experts de l'OCDE sur la sensibilisation cutanée. Ce groupe a conclu que les sources ayant servi à l'élaboration du critère proposé répondaient aux principes de validation énoncés dans le document d'orientation n° 34 de l'OCDE.

7. En outre, les chercheurs japonais ont utilisé le portail eChemPortal de l'OCDE pour recueillir des données issues d'essais de sensibilisation cutanée obtenues par la méthode BrdU-ELISA et collectées au titre du règlement concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (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 une concentration efficace CE_{1,6} avec un seuil de 2 %. Ces travaux ont 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 CE_{1,6}. Afin d'éviter que les critères du SGH soient mal appliqués et que les dangers des produits chimiques soient communiqués de façon incorrecte, il serait souhaitable de réviser rapidement cet instrument en fonction des besoins. Par ailleurs, l'application du critère de sous-catégorisation permettra d'utiliser les données issues des essais BrdU-ELISA pour classer correctement les produits chimiques.

8. À la quarante-deuxième session du Sous-Comité, plusieurs pays ont évoqué la possibilité d'intégrer le critère de sous-catégorisation lié à la méthode BrDU-ELISA dans la ligne directrice 442B de l'OCDE. Le Japon s'est donc enquis de la procédure de révision des lignes directrices pour les essais auprès du secrétariat de l'OCDE et a confirmé que l'ajout du critère était bel et bien envisagé, faisant toutefois observer qu'il fallait tenir compte des incidences que ce critère pouvait avoir sur d'autres lignes directrices. En outre, comme suite aux observations des experts concernant l'acceptation internationale des critères de sous-catégorisation, il a été décidé d'ajouter le nota suivant, destiné à donner des explications relatives à la description des critères de sous-catégorisation dans les lignes directrices de l'OCDE pour les essais :

« *Bien qu'aucun critère de sous-catégorisation n'ait pour l'instant été défini dans les lignes directrices de l'OCDE pour les essais n^{os} 406, 429 et 442B, des critères de sous-catégorisation validés peuvent être acceptés par certaines autorités compétentes. Une autorité compétente peut décider des éventuels critères de sous-catégorisation à appliquer à ces méthodes d'essai.* ».

9. Par ailleurs, comme les valeurs de concentration efficace utilisées dans le cadre des critères de sous-catégorisation de l'ELGL ne sont pas définies dans les lignes directrices de l'OCDE pour les essais correspondantes ni au chapitre 3.4 du SGH, un nota explicatif a été ajouté sous les tableaux.

10. Sur la base des variantes non radioisotopiques de 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 issu des données obtenues avec la méthode BrdU-ELISA figurant 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 méthode BrdU-ELISA. On évitera en outre que les critères du SGH soient mal appliqués et les dangers des produits chimiques incorrectement communiqués.

11. 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 comme suit le paragraphe 3.4.2.2.3.1 du SGH (les ajouts au texte actuel figurent en caractères **gras soulignés**) :

« 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. ».

12. Il a été jugé judicieux de présenter ces informations sous forme de tableau de façon à faciliter les travaux de classement et l'utilisation du SGH. C'est pourquoi il est proposé d'ajouter le nouveau tableau 3.4.3, intitulé « Résultats des essais sur l'animal pour la catégorie 1 » et libellé comme suit :

« 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 $\geq 1,8$</u>
<u>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-ELISA</u>	<u>IS $\geq 1,6$</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>

13. L'ajout de ce nouveau tableau entraîne d'autres modifications, à savoir la renumérotation des tableaux 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5 et 3.4.6 ainsi que des renvois correspondants figurant :

- Au paragraphe 3.4.2.2.3.2 (lequel renvoie actuellement au tableau 3.4.3) ;
- Au paragraphe 3.4.2.2.3.3 (lequel renvoie actuellement au tableau 3.4.4) ;
- Au paragraphe 3.4.3.1 (lequel renvoie actuellement au tableau 3.4.5) ;
- À la section 3.4.3.3 (laquelle renvoie actuellement au tableau 3.4.5) ;
- Au paragraphe 3.4.4.1 (lequel renvoie actuellement au tableau 3.4.5) ;
- Au paragraphe 3.4.4.2 (lequel renvoie actuellement au tableau 3.4.5) ;
- Dans les diagrammes de décision 3.4.1 et 3.4.2 (lesquels renvoient actuellement au tableau 3.4.5).

14. 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 correspondant à la méthode BrdU-ELISA, comme suit :

- Résultats des essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1A :

<u>Essai</u>	<u>Critères</u>
<u>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-ELISA</u>	<u>Valeur CE1,6 ≤ 6 %</u>

- Résultats des essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1B :

<u>Essai</u>	<u>Critères</u>
<u>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-ELISA</u>	<u>Valeur CE1,6 > 6 %</u>

- En outre, il est proposé d'ajouter, sous chacun de ces tableaux, un nota destiné à préciser qu'il n'existe actuellement aucun critère validé et accepté au niveau international permettant de classer des sensibilisants cutanés dans une sous-catégorie pour les méthodes d'ELGL DA et BrdU-FCM, comme expliqué aux paragraphes 17 et 18, afin que l'application de ces méthodes ne donne pas lieu à une sous-catégorisation incorrecte.

Modifications qu'il est proposé d'apporter à la section 3.4.2.2.3, intitulée « Études animales »

15. Modifier 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. ».

16. 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>IS ≥ 1,6</u>
<u>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-FCM</u>	<u>Indice de stimulation ≥ 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>

».

17. Au paragraphe 3.4.2.2.3.2 :

Remplacer « tableau 3.4.3 » par « tableau 3.4.4 » dans le libellé du paragraphe et dans le titre du tableau « Résultats des essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1A ».

Dans la première colonne (« Essai »), sous 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 CE1,6 ≤ 6 %** ».

Sous le nouveau tableau 3.4.4, ajouter le nota suivant :

« **Nota : Les valeurs CE3 et CE1,6 sont des estimations de la concentration d'un produit chimique censée provoquer une réponse positive pour chaque méthode d'essai.**

Bien qu'aucun critère de sous-catégorisation n'ait pour l'instant été défini dans les lignes directrices de l'OCDE pour les essais n^{os} 406, 429 et 442B, des critères de sous-catégorisation validés peuvent être acceptés par certaines autorités compétentes. Une autorité compétente peut décider des éventuels critères de classification à appliquer à ces méthodes d'essai.

Pour la méthode DA et la méthode BrdU-FCM, il n'existe actuellement aucun critère validé et accepté au niveau international permettant de classer des sensibilisants cutanés dans une sous-catégorie. Par conséquent, on ne peut utiliser ces méthodes d'essai que pour conclure qu'il convient de classer la substance concernée dans la catégorie 1 ou de ne la classer dans aucune catégorie. ».

18. 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 »), sous 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, méthode BrdU-ELISA** », ajouter « **Valeur CE1,6 > 6 %** ».

Sous le nouveau tableau 3.4.5, ajouter le nota suivant :

« Nota : Les valeurs CE3 et CE1,6 sont des estimations de la concentration d'un produit chimique censée provoquer une réponse positive pour chaque méthode d'essai.

Bien qu'aucun critère de sous-catégorisation n'ait pour l'instant été défini dans les lignes directrices de l'OCDE pour les essais n^{os} 406, 429 et 442B, des critères de sous-catégorisation validés peuvent être acceptés par certaines autorités compétentes. Une autorité compétente peut décider des éventuels critères de classification à appliquer à ces méthodes d'essai.

Pour la méthode DA et la méthode BrdU-FCM, il n'existe actuellement aucun critère validé et accepté au niveau international permettant de classer des sensibilisants cutanés dans une sous-catégorie. Par conséquent, on ne peut utiliser ces méthodes d'essai que pour conclure qu'il convient de classer la substance concernée dans la catégorie 1 ou de ne la classer dans aucune catégorie. ».

19. Au paragraphe 3.4.3.1, remplacer « tableau 3.4.5 » par « **tableau 3.4.6** » dans la dernière phrase.
20. 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 ».
21. 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 ».
22. Au paragraphe 3.4.4.2, remplacer « tableau 3.4.5 » par « **tableau 3.4.6** » dans la dernière phrase.
23. 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** ».
24. 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

25. 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 15 à 24 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, *J Appl Toxicol.*, p. 1 à 5.
- Maeda Y, Takeyoshi M. (2019), Proposal of GHS sub-categorization criteria for LLNA: BrdU-ELISA (OECD TG442B), *Regul Toxicol Pharmacol.*, 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, *Arch Toxicol.*, 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.
-