



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

**Rapport du Comité d'experts du transport des marchandises
dangereuses et du Système général harmonisé de
classification et d'étiquetage des produits chimiques sur sa
onzième session**

tenue à Genève le 9 décembre 2022

Additif

Annexe III

**Amendements à la neuvième édition révisée du Système général
harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques
(SGH) (ST/SG/AC.10/30/Rev.9)**



Chapitre 1.2

Ajouter les définitions suivantes dans l'ordre alphabétique :

« *IATA*, l'abréviation de « Integrated Approach on Testing and Assessment » ; ».

« *Méthode définie*, une méthode d'essai et d'évaluation qui consiste à appliquer une procédure déterminée d'interprétation des données pour interpréter les données obtenues à partir d'un ensemble défini de sources d'information, qui peut être utilisée seule ou avec d'autres sources d'information dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données, de façon à répondre à un besoin particulier en matière de réglementation ; ».

Chapitre 1.3

1.3.2.4.8 Modification sans objet en français.

1.3.2.4.9.2 Remplacer « déterminer » par « évaluer » dans la dernière phrase.

1.3.2.4.9.5 Remplacer « déterminer » par « évaluer » dans la première phrase.

Chapitre 2.1

2.1.1.1 Modifier le début de la définition de matière pyrotechnique, pour lire comme suit : « Par *matière pyrotechnique*, on entend une substance ou un mélange de substances explosibles destinées ... ».

Insérer la nouvelle définition suivante :

« Par *effet par explosion* ou *effet pyrotechnique* au sens du 2.1.1.2.1 c), on entend un effet produit par des réactions chimiques exothermiques auto-entretenues, y compris un effet de choc, de souffle, de fragmentation ou de projection ou un effet calorifique, lumineux, sonore, gazeux ou fumigène. ».

2.1.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.1.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.2

2.2.3.1 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.2.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.3

2.3.1.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.3.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

2.3.2.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.3.4 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.4

2.4.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.4.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.5

- 2.5.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.5.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.6

- 2.6.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.6.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

- 2.6.4.2.4 Dans la première phrase remplacer « doivent » par « devraient » et dans la deuxième phrase remplacer « doit » par « devrait ».

Remplacer la dernière phrase par ce qui suit:

« Les essais en creuset ouvert sont acceptables pour les liquides qui ne peuvent pas être soumis à des épreuves en creuset fermé (par exemple, en raison de leur viscosité) ou lorsque des données provenant des essais en creuset ouvert sont déjà disponibles. Dans ces cas, il faudrait soustraire 5,6 °C de la valeur mesurée, car les valeurs obtenues avec les méthodes d'épreuve en creuset ouvert sont généralement plus élevées que celles obtenues avec les méthodes d'épreuve en creuset fermé. ».

Chapitre 2.7

- 2.7.1 Ajouter la définition suivante sous celle des matières solides facilement inflammables : “Les poudres métalliques sont des poudres de métaux ou d’alliages métalliques”.
- 2.7.2.2 Remplacer “Poudres de métaux ou d’alliages métalliques” par “Poudres métalliques”. ».
- 2.7.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.7.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.8

- 2.8.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.8.1 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.9

- 2.9.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.9.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.10

- 2.10.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.10.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.11

- 2.11.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.11.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.12

- 2.12.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.12.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.13

- 2.13.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.13.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.14

- 2.14.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.14.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.15

- 2.15.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.15.1 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.16

- 2.16.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.16.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 2.17

- 2.17.1.1 Modifier pour lire comme suit :
- « Par *matière explosible désensibilisée*, on entend une substance ou un mélange de substances relevant du chapitre 2.1, qui a été désensibilisé pour neutraliser ses propriétés explosives, de telle sorte qu'il répond aux critères du 2.17.2 et qu'il ne relève donc pas de la classe de danger « Matières explosibles » (voir chapitre 2.1 ; paragraphe 2.1.1.2.2). ».
- Supprimer la note de bas de page 1.
- 2.17.2 Remplacer le texte actuel par ce qui suit :
- « **2.17.2 Critères de classification**
- 2.17.2.1 Toute matière explosible désensibilisée peut relever de cette classe si, dans cet état, l'énergie de décomposition exothermique est ≥ 300 J/g.
- NOTA 1 : L'énergie de décomposition exothermique peut être estimée en utilisant une technique calorimétrique appropriée (voir la section 20, sous-section 20.3.3.3 de la deuxième partie du Manuel d'épreuves et de critères).*

2 : Les matières ayant une énergie de décomposition exothermique < 300 J/g devraient être considérées comme relevant d'autres classes de danger physique (par exemple, liquides ou solides inflammables).

2.17.2.2 Toute matière explosible désensibilisée devrait être considérée comme relevant de cette classe si, dans cet état, elle satisfait aux critères suivants :

- a) Elle n'est pas fabriquée en vue de produire un effet pratique explosif ou pyrotechnique ; et
- b) Elle est désensibilisée de telle sorte qu'elle :
 - i) Ne présente pas un danger d'explosion en masse, tel que défini par les épreuves 6 a) ou 6 b) du *Manuel d'épreuves et de critères* ; et
 - ii) N'est pas trop sensible ou thermiquement instable selon les résultats de la série 3 d'épreuves du *Manuel d'épreuves et de critères* ;
- ou
- iii) Est trop insensible pour être incluse dans la classe des matières explosibles conformément à la série 2 d'épreuves du *Manuel d'épreuves et de critères* ; et
- c) Elle ne présente aucun danger d'explosion en masse, et la vitesse de combustion corrigée, telle que définie par l'épreuve de vitesse de combustion décrite dans la sous-section 51.4 du *Manuel d'épreuves et de critères*, est $\leq 1\ 200$ kg/min.

NOTA : Toute matière explosible désensibilisée qui ne satisfait pas aux critères du 2.17.2.2 devrait être considérée comme relevant de la classe des matières explosibles (voir chapitre 2.1).

2.17.2.3 Outre qu'elle doit satisfaire aux critères énoncés aux 2.17.2.1 et 2.17.2.2, la nitrocellulose devrait être stable telle que défini à l'appendice 10 du *Manuel d'épreuves et de critères* pour pouvoir être utilisée dans les mélanges de nitrocellulose considérés comme relevant de cette classe.

NOTA : Les mélanges de nitrocellulose ne contenant pas d'autres matières explosibles que la nitrocellulose ne doivent pas satisfaire au critère énoncé au 2.17.2.2 b) ii). ».

2.17.2.4 (nouveau, ancien 2.17.2.2) Le paragraphe 2.17.2.2 actuel devient le paragraphe 2.17.2.4. L'amendement au texte du paragraphe est sans objet en français.

2.17.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 2.17.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

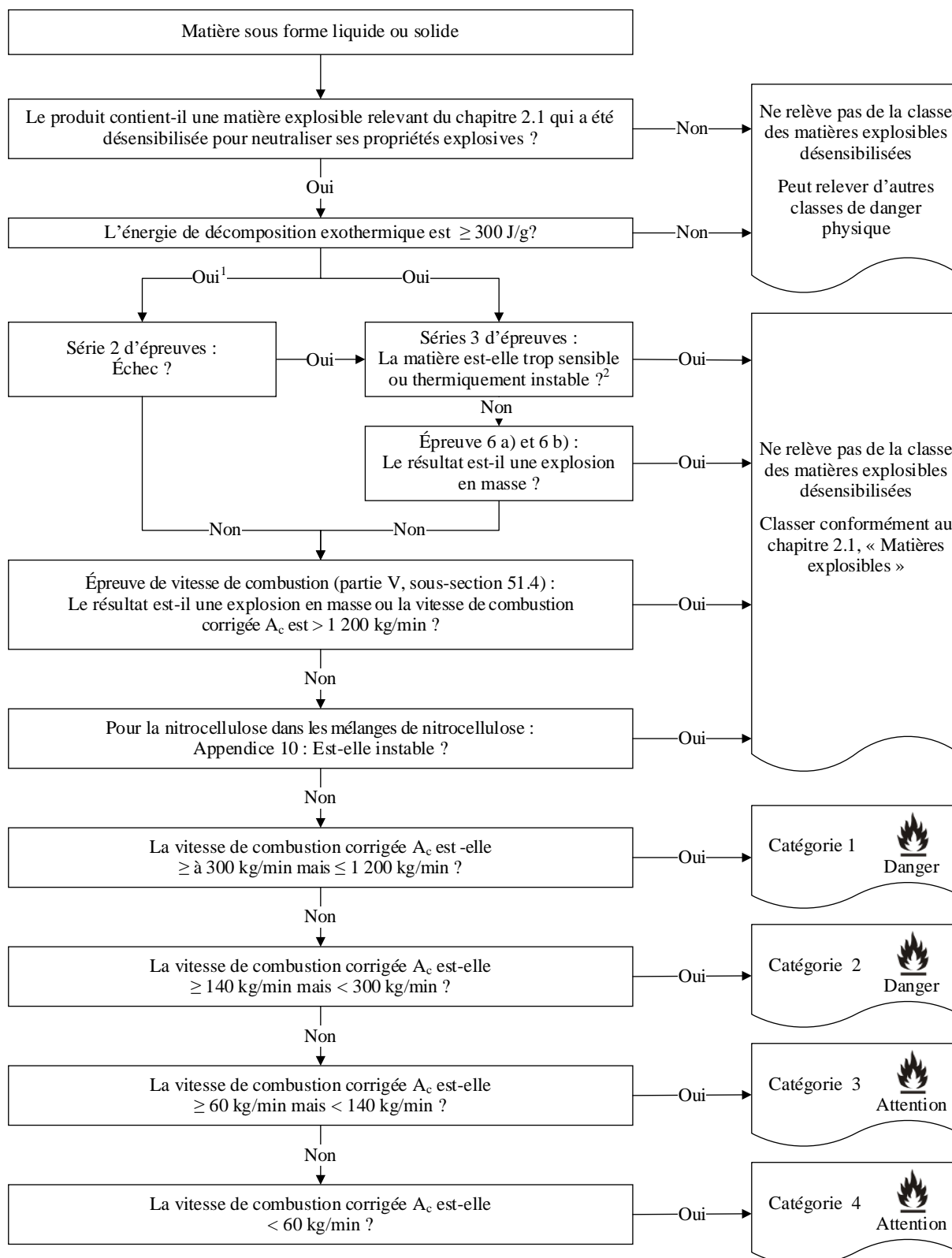
Le paragraphe 2.17.4 actuel reste inchangé.

2.17.4.1 Modifier pour lire comme suit :

« **2.17.4.1 Procédure de décision**

Pour classer les matières explosibles désensibilisées, on doit déterminer la sensibilité, la stabilité thermique, le danger d'explosion et la vitesse de combustion corrigée suivant la méthode décrite dans les première et cinquième parties du *Manuel d'épreuves et de critères*. Lorsqu'un mélange contient de la nitrocellulose, des données supplémentaires pour la stabilité de cette matière présentées dans l'annexe 10 du *Manuel d'épreuves et de critères*, sont nécessaires pour qu'elle puisse être utilisée dans les mélanges de nitrocellulose considérés comme relevant de cette classe. La classification s'effectue conformément au diagramme de décision 2.17.1.

Diagramme de décision 2.17.1 pour les matières explosibles désensibilisées



Ajouter les notes de bas de page suivantes :

« ¹ La série 2 d'épreuves est facultative. L'autre option (opter pour les épreuves 6 a) et b) et la série 3 d'épreuves) peut être appliquée directement sans passer par la série 2.

² La série 3 d'épreuves ne s'applique pas aux mélanges de nitrocellulose ne contenant pas d'autres matières explosibles que la nitrocellulose. ».

Le paragraphe 2.17.4.2 actuel reste inchangé.

Chapitre 3.1

- 3.1.2.3 Dans la dernière phrase remplacer « selon une méthode d'évaluation » par « au moyen d'une évaluation ».
- 3.1.2.6.1 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe actuel:
« Des indications concernant la conversion des valeurs expérimentales pour les essais utilisant des durées d'exposition autres qu'une heure figurent au 3.1.5.3. ».
- 3.1.3.5.6 Modification sans objet en français.
- 3.1.3.5.7 Modification sans objet en français.
- 3.1.4.1 Modifier la dernière phrase pour lire comme suit .
« Le tableau 3.1.3 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

- 3.1.5.3 Ajouter une nouvelle section 3.1.5.3 comme suit :

« 3.1.5.3 *Indications*

3.1.5.3.1 Les valeurs des estimations de toxicité aiguë (ETA) servant au classement en fonction de la toxicité par inhalation dans le tableau 3.1.1 sont basées sur des essais utilisant une durée d'exposition de 4 heures sur des animaux de laboratoire (3.1.2.6.1). Les valeurs existantes de CL₅₀ par inhalation obtenues dans le cadre d'études utilisant des durées d'exposition autres qu'une heure (3.1.2.6.1) peuvent être ajustées pour correspondre à une durée d'exposition de 4 heures à l'aide de l'équation de ten Berge ($C^n \times t = k$) pour les gaz et vapeurs et de la règle de Haber ($C \times t = k$) pour les poussières et brouillards, comme suit :

Formule à utiliser pour les gaz et vapeurs

$$CL_{50}(4 \text{ heures}) = \left(\frac{C^n \times t}{4} \right)^{1/n}$$

où :

- C = CL₅₀ pour la durée d'exposition t
n = exposant propre à chaque produit chimique
t = durée d'exposition, en heures, pour la concentration C

Formule à utiliser pour les poussières et brouillards

$$CL_{50}(4 \text{ heures}) = \frac{C \times t}{4}$$

où :

- C = CL₅₀ pour la durée d'exposition t
t = durée d'exposition, en heures, pour la concentration C

3.1.5.3.2 Une valeur par défaut de 2 est utilisée pour l'exposant n, sauf s'il existe des données concluantes indiquant qu'une valeur différente est plus appropriée. Les durées d'exposition pouvant être converties vont de 30 minutes à 8 heures. Une autorité compétente peut décider s'il est acceptable de convertir d'autres durées d'exposition. Les données obtenues à partir d'une exposition de longue durée ne doivent pas être converties, car la classe de danger visée ici concerne la toxicité aiguë. On trouvera dans le document d'orientation 39 de l'OCDE (section 4.1, Outline of the exposure methodology) des indications sur la durée d'exposition pour l'évaluation de la toxicité aiguë par inhalation. ».

Exemples : classement en fonction de la valeur de CL₅₀ calculée pour 4 heures

Exemple 1 : Substance (liquide)

1. Dans cet exemple, la valeur expérimentale de la CL₅₀ pour une exposition de 6 heures aux vapeurs de la substance est de 13,6 mg/l.

2. En l'absence d'autre information sur l'exposant n, la valeur par défaut (n = 2) sera utilisée.

Critère :

$$CL_{50}(4 \text{ heures}) = \left(\frac{C^n \times t}{4} \right)^{1/n}$$

Calcul

$$CL_{50}(4 \text{ heures}) = \left(\frac{C^n \times t}{4} \right)^{\frac{1}{n}} = \left(\frac{13,6^2 \times 6}{4} \right)^{\frac{1}{2}} = 16,7$$

3. Par conséquent, la substance est classée dans la catégorie 4 selon les critères indiqués pour les vapeurs dans le tableau 3.1.1 (catégorie 4 : $10,0 < \text{ETA} \leq 20,0$).

Exemple 2 : Substance (solide)

4. Dans cet exemple, la valeur expérimentale de la CL_{50} pour une exposition de 2 heures aux poussières de la substance est de 0,26 mg/l.

Critère :

$$CL_{50}(4 \text{ heures}) = \frac{C \times t}{4}$$

Calcul

$$CL_{50}(4 \text{ heures}) = \frac{C \times t}{4} = \frac{0,26 \times 2}{4} = 0,13$$

5. Par conséquent, la substance est classée dans la catégorie 2 selon les critères indiqués pour les poussières et brouillards dans le tableau 3.1.1 (catégorie 2 : $0,05 < \text{ETA} \leq 0,5$). »

Chapitre 3.2

3.2.1.2 Remplacer la deuxième phrase par la phrase suivante :

« Le classement devrait être fondé sur des données acceptables pour toutes les parties, produites à l'aide de méthodes validées selon des procédures internationales, telles que les lignes directrices de l'OCDE ou des méthodes équivalentes (voir 1.3.2.4.3). ».

Dans la dernière phrase, remplacer « 3.2.2.6 » par « 3.2.2.7 ».

3.2.1.3 Dans la première phrase, remplacer « 3.2.2.7 » par « 3.2.2.8 ».

Dans la dernière phrase, remplacer « 3.2.2.7.3 » par « 3.2.2.8.3 » (*d'autres modifications sans objet en français*). Insérer « , 3.2.2.7 » après « 1.3.2.4.9 » dans les références entre parenthèses à la fin du paragraphe.

3.2.2.1 Ajouter « *(étape 1 dans la figure 3.2.1)* » à la fin du titre.

3.2.2.2 Modifier le titre pour lire comme suit : « *Classification fondée sur des données normalisées obtenues sur les animaux (étape 1 dans la figure 3.2.1)* ».

Modifier le début de la première phrase pour lire comme suit : « La ligne directrice 404 de l'OCDE est la méthode d'essai sur les animaux acceptée au plan international... ».

3.2.2.3 Ajouter « *(étape 2 dans la figure 3.2.1)* » à la fin du titre.

3.2.2.3.2 Remplacer la première phrase (« Dans la mesure du possible ... par ces méthodes ») par ce qui suit :

« Les critères de classification des méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* actuellement disponibles, adoptés par l'OCDE dans les lignes directrices 430,

431, 435 et 439, sont décrits dans les tableaux 3.2.6 et 3.2.7 (voir 3.2.5.3.4). D'autres méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées et acceptées par certaines autorités compétentes peuvent également être envisagées. Une autorité compétente peut décider quels critères de classification devraient éventuellement être appliqués à d'autres méthodes d'essai pour conclure à la classification ou l'absence de classification d'une substance pour ses effets cutanés. ».

3.2.2.3.3 (nouveau) Placer les deux dernières phrases de l'actuel paragraphe 3.2.2.3.2 (« Les données *in vitro/ex vivo*... prises en compte ») dans un nouveau paragraphe 3.2.2.3.3 et remplacer « des méthodes d'essai utilisées » par « de la ou des méthode(s) d'essai utilisée(s) ».

Les paragraphes 3.2.2.2.3 à 3.2.2.3.4.2 actuels deviennent les 3.2.2.3.4 à 3.2.2.3.5.2.

3.2.2.3.4.1 (nouveau, ancien 3.2.2.3.3.1) Ajouter « (voir 3.2.5.3.4) » à la fin du paragraphe, après « tableau 3.2.6 ».

3.2.2.3.5.1 (nouveau, ancien 3.2.2.3.4.1) Ajouter « (voir 3.2.5.3.4) » à la fin du paragraphe, après « tableau 3.2.7 ».

3.2.2.3.5.2 (nouveau, ancien 3.2.2.3.4.2) Supprimer la dernière phrase (« Dans ce cas,.. et l'absence de classement »).

3.2.2.3.6 (nouveau, ancien 3.2.2.3.4.3) Placer le paragraphe actuel 3.2.2.3.4.3 (« Lorsque les autorités compétentes ... de l'irritation cutanée ») sous un nouveau titre 3.2.2.3.6 et modifier pour lire comme suit :

« 3.2.2.3.6 *Absence de classement au titre des effets cutanés* ».

« 3.2.2.3.6.1 Lorsque les autorités compétentes n'adoptent pas la catégorie 3, un résultat négatif obtenu à l'issue d'une méthode d'essai *in vitro/ex vivo* pour l'irritation cutanée qui est validée selon des procédures internationales, par exemple la ligne directrice 439 de l'OCDE, peut être utilisé pour conclure à l'absence de classement au titre de l'irritation cutanée. Si les autorités compétentes adoptent la catégorie 3, des informations complémentaires sont nécessaires pour établir une distinction entre la catégorie 3 et l'absence de classement. ».

3.2.2.4 Ajouter « *(étape 3 dans la figure 3.2.1)* » à la fin du titre.

3.2.2.5 Modifier pour lire comme suit :

« **3.2.2.5** *Classification fondée sur un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide ou alcaline (étape 4 dans la figure 3.2.1)*

En général, on peut s'attendre à ce que les substances ayant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) provoquent des effets cutanés importants, surtout lorsque ce pH est associé à une réserve acide/alcaline. Une substance dont le pH est ≤ 2 ou $\geq 11,5$ est donc considérée comme corrosive pour la peau (catégorie 1) à cette étape si elle présente une réserve acide/alcaline significative ou s'il n'existe pas de données concernant la réserve acide/alcaline. Toutefois, si l'examen de la réserve acide/alcaline laisse penser que la substance pourrait ne pas être corrosive en dépit d'un pH extrême, le résultat est jugé non concluant à cette étape (voir la figure 3.2.1). Une valeur de pH > 2 ou $< 11,5$ est considérée comme non concluante et ne peut être utilisée aux fins de classement. La réserve acide/alcaline et le pH peuvent être déterminés à l'aide de différentes méthodes, notamment celles décrites dans la ligne directrice 122 de l'OCDE et dans Young et al. (1988), en tenant compte des différences qui existent entre ces méthodes (voir 3.2.5.3.6). Une autorité compétente peut décider quels critères appliquer pour déterminer si une réserve acide/alcaline est significative. ».

3.2.2.6 Ajouter « *(étape 5 dans la figure 3.2.1)* » à la fin du titre.

3.2.2.6.1 Au début de la deuxième phrase, remplacer « Ces méthodes comprennent » par « Les méthodes non fondées sur des essais comprennent » (*d'autres modifications sans objet en français*).

3.2.2.6.4 (nouveau) Ajouter le nouveau paragraphe suivant:

« 3.2.2.6.4 Pour les conclusions de non-classement reposant sur les méthodes de lecture croisée ou (Q)SAR, le bien-fondé et la robustesse du raisonnement scientifique et des données justificatives doivent être bien étayés, ce qui nécessite normalement l'existence de plusieurs substances négatives présentant une bonne similarité structurale et physique (en termes de toxicocinétique) avec la substance à classer, ainsi qu'une absence manifeste de substances positives présentant une bonne similarité structurale et physique avec la substance à classer. ».

3.2.2.7 (nouveau) Ajouter une nouvelle section 3.2.2.7, libellée comme suit :

« **3.2.2.7 Classification fondée sur une évaluation globale de la force probante des données (étape 6 dans la figure 3.2.1)**

3.2.2.7.1 Une évaluation globale de la force probante des données, effectuée sur la base du jugement d'experts, est indiquée lorsqu'aucune des étapes précédentes n'a abouti à une conclusion définitive concernant la classification. Dans certains cas, lorsque la décision relative à la classification a été reportée jusqu'à l'étape de l'évaluation globale de la force probante des données, mais qu'aucune autre donnée n'est disponible, il peut tout de même être possible de classer la substance.

3.2.2.7.2 Une substance ayant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline négligeable (résultat jugé non concluant à l'étape 4 ; voir 3.2.2.5) et pour laquelle il n'existe pas d'autre information devrait être classée dans la catégorie 1 de corrosion cutanée à cette étape. Si des données non concluantes sont également disponibles à d'autres étapes, mais que l'évaluation globale de la force probante des données demeure non concluante, le résultat relatif au pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) doit l'emporter et la substance être classée dans la catégorie 1 de corrosion cutanée à cette étape, indépendamment de la réserve acide/alcaline. Dans le cas des mélanges, une approche différente, détaillée au 3.2.3.1.3, est appliquée. ».

Les paragraphes 3.2.2.7 à 3.2.2.7.3 existantes deviennent les 3.2.2.8 à 3.2.2.8.3.

3.2.2.8 (nouveau, ancien 3.2.2.7) Ajouter « **(figure 3.2.1)** » à la fin du titre.

3.2.2.8.1 (nouveau, ancien 3.2.2.7.1) Supprimer « initiales » dans la première phrase, et remplacer « tous les éléments d'information ne sont pas forcément pertinents » par « toutes les étapes, ainsi que toutes les informations se rapportant à chacune des étapes, ne sont pas forcément pertinentes » dans la première phrase.

3.2.2.8.2 (nouveau, ancien 3.2.2.7.2) Modifier la première phrase pour lire comme suit :

« Dans la méthode par étapes (figure 3.2.1), les données existantes obtenues sur l'homme et les données normalisées obtenues 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 les animaux, par le pH extrême et la réserve acide/alcaline et, enfin, par les méthodes non fondées sur des essais. ».

Dans la deuxième phrase, remplacer « méthode fondée sur » par « évaluation de ».

3.2.2.8.3 (nouveau, ancien 3.2.2.7.3) Remplacer (deux occurrences) « méthode globale fondée sur la force probante des données » par « évaluation globale de la force probante des données ».

Modifier la dernière phrase pour lire comme suit :

« Il en irait de même lorsque des données obtenues sur l'homme feraient état d'une irritation cutanée, mais que des résultats positifs obtenues à partir d'une épreuve *in vitro/ex vivo* seraient également disponibles. »

Figure 3.2.1, modifier comme suit :

Texte entre les cases « Étape 3 » et « Étape 4 » : remplacer « *Pas de données, données aboutissant à une absence de classification ou données non concluantes^b* » par « *Pas de données, absence de classification au titre de la corrosion/irritation cutanée ou données non concluantes^b* ».

Texte entre les cases « Étape 4 » et « Étape 5 » : remplacer « *données démontrant une réserve acide ou alcaline faible ou nulle* » par « *données démontrant une réserve acide/alcaline négligeable* ».

Case « Étape 6 » : remplacer « (voir 3.2.2.7.3) » par « (voir 3.2.2.7) ».

Case de sortie « Classification impossible » : remplacer le texte par « Classification impossible pour les substances^c ».

Case de droite commençant par « Évaluation de la cohérence avec les étapes de rang inférieur » : remplacer « 3.2.2.7.3 » par « 3.2.2.8.3 ».

Note « a » : remplacer « 3.2.2.7 » par « 3.2.2.8 ».

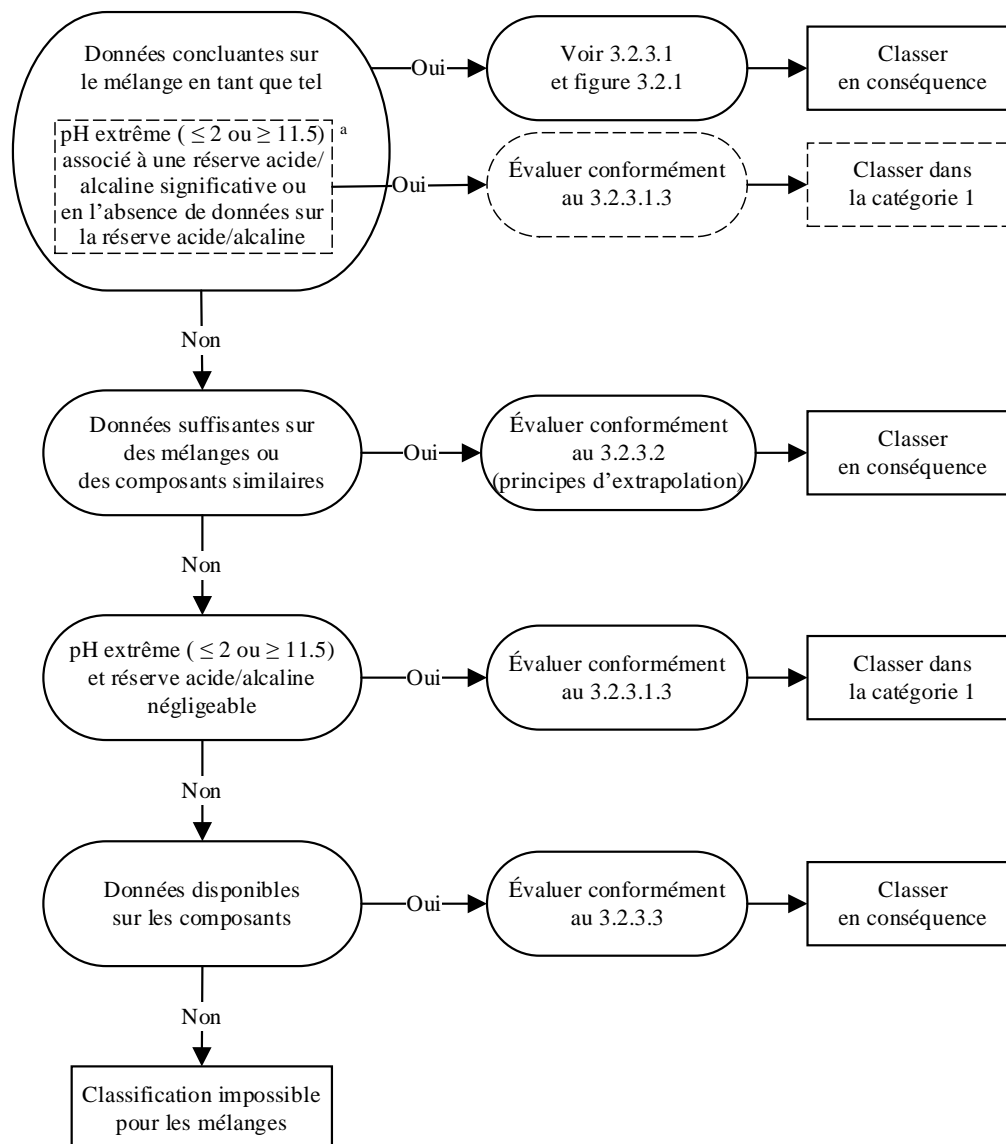
Ajouter une nouvelle note « c » libellée comme suit : « ^c *Dans le cas des mélanges, il convient de suivre le diagramme de décision de la figure 3.2.2.* ».

3.2.3

Ajouter le nouveau texte et la nouvelle figure ci-après sous le titre actuel :

« Dans la classification de corrosion ou d'irritation cutanée, on procède par étapes en fonction des informations disponibles pour le mélange en tant que tel et pour ses composants. Le processus est représenté de façon schématique dans la figure 3.2.2.

Figure 3.2.2
Étapes de la classification des mélanges pour la corrosion ou l'irritation cutanée



^a Les cases entourées d'une ligne tiretée représentent une sous-étape particulière à l'étape des données concluantes sur le mélange en tant que tel. Toutefois, contrairement aux prescriptions concernant les substances, dans le cas des mélanges présentant « un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline négligeable », mais pour lesquels il n'existe pas d'autres données concluantes sur le mélange en tant que tel, ou pour lesquels l'évaluation globale de la force probante des données à partir de l'ensemble des données disponibles sur le mélange en tant que tel n'est pas concluante, les données sont considérées comme non concluantes à chaque sous-étape de l'étape des données concluantes sur le mélange en tant que tel. Ces mélanges doivent faire l'objet d'une évaluation conformément aux principes d'extrapolation avant que le pH extrême puisse être considéré comme concluant aux fins de la classification. ».

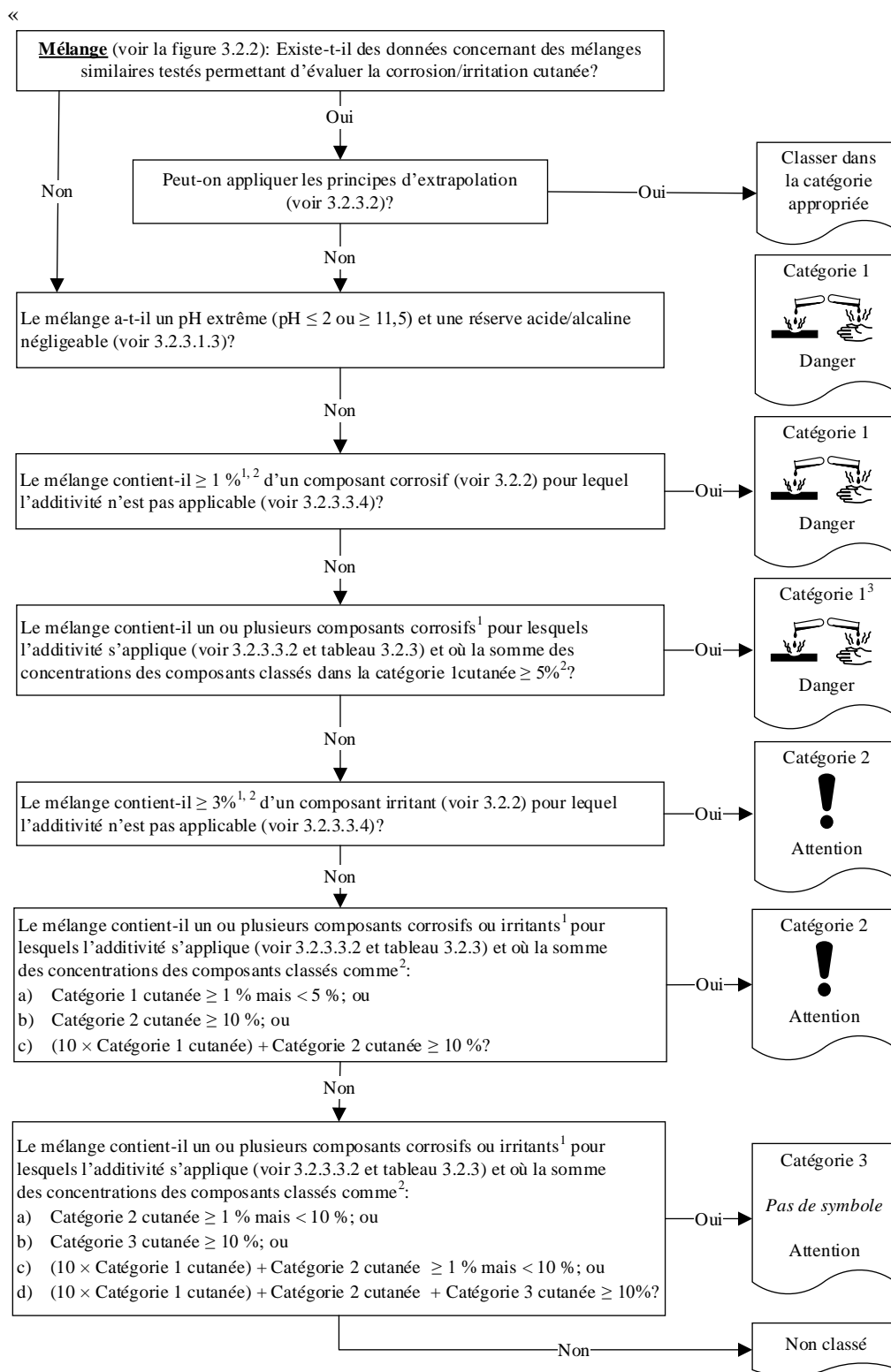
3.2.3.1.1 Dans la dernière phrase, remplacer « méthode de calcul » par « classification fondée sur les composants ».

3.2.3.1.2 Dans la première phrase, remplacer « Les données *in vitro/ex vivo* produites à l'aide de méthodes d'essai validées » par « Les méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées selon des procédures internationales » et « relèvent du domaine

d'application des méthodes d'essai utilisées » par « relèvent du domaine d'application de la ou des méthode(s) d'essai utilisée(s) ».

- 3.2.3.1.3 Modifier pour lire comme suit :
- « Un mélange ayant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) est considéré comme corrosif (catégorie 1) à l'étape 4 s'il présente une réserve acide/alcaline significative ou s'il n'existe pas de données concernant la réserve acide/alcaline. Toutefois, si l'examen de la réserve acide/alcaline laisse penser que le mélange pourrait ne pas être corrosif en dépit d'un pH extrême, le résultat est jugé non concluant à l'étape 4 (voir la figure 3.2.1). Si l'évaluation globale de la force probante des données n'est toujours pas concluante ou s'il n'existe pas d'autres données que le pH et la réserve acide/alcaline, les mélanges ayant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline négligeable doivent être évalués à l'aide des principes d'extrapolation décrits au 3.2.3.2. Si les principes d'extrapolation ne peuvent être appliqués, les mélanges ayant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline négligeable doivent être classés dans la catégorie 1 en ce qui concerne les effets cutanés (voir la figure 3.2.2). Une valeur de pH > 2 ou $< 11,5$ est considérée comme non concluante et ne peut être utilisée aux fins de classement. La réserve acide/alcaline et le pH peuvent être déterminés à l'aide de différentes méthodes, notamment celles décrites dans la ligne directrice 122 de l'OCDE et dans Young et al. (1988), en tenant compte des différences qui existent entre ces méthodes (voir 3.2.5.3.6). Une autorité compétente peut décider quels critères appliquer pour déterminer si une réserve acide/alcaline est significative. ».
- 3.2.3.2.5 Modification sans objet en français.
- 3.2.3.2.7 Modification sans objet en français.
- 3.2.3.3.1 À la fin du premier paragraphe, après « est admise », ajouter « et s'applique s'il y a lieu à la méthode par étapes concernant les mélanges (voir 1.3.2.3) ».
- 3.2.3.3.4 Modifier la première phrase pour lire comme suit : « Il faut apporter un soin particulier lors de la classification de mélanges contenant certaines catégories de substances tels qu'acides, bases, sels inorganiques, aldéhydes, phénols et tensioactifs. »
- Modifier le milieu de la troisième phrase pour lire comme suit : « ...le pH est le critère de classification (voir 3.2.3.1.3) car le pH extrême offre... ».
- 3.2.3.3.5 La modification applicable à la première phrase est sans objet en français.
- Supprimer « *Utilisation de valeurs seuil ou de limites de concentration* » dans la parenthèse de la deuxième phrase.
- La modification applicable à la troisième phrase est sans objet en français.
- Supprimer la dernière phrase du paragraphe (« Dans ces situations... figure 3.2.1 »).
- 3.2.4 Modifier la dernière phrase du paragraphe pour lire comme suit : « Le tableau 3.2.5 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».
- 3.2.5.1 Dans le diagramme de décision 3.2.1, modifier la question commençant par « **La substance ou le mélange** sont-ils » pour lire comme suit :
- « **La substance ou le mélange** sont-ils **corrosifs, irritants ou irritants légers** (voir 3.2.2 et 3.2.3.1) conformément à la méthode par étapes (voir 3.2.2.8 et figures 3.2.1 et 3.2.2) ? ».

3.2.5.2 Remplacer le diagramme de décision 3.2.2 par ce qui suit :



Dans la note 2 de bas de page, remplacer « voir 3.2.3.3.6 » par « voir 3.2.3.3.5 et 3.2.3.3.6 ».

3.2.5.3.1 Remplacer « méthode fondée sur la force probante des données » par « évaluation de la force probante des données ».

3.2.5.3.4 Dans le titre du paragraphe remplacer « *in-vitro* » par « *in vitro* ». Dans la première phrase, remplacer « et 439 » par « et/ou 439 ».

3.2.5.3.5.2.6 Remplacer « méthode fondée sur » par « évaluation de » dans la deuxième phrase.

3.2.5.3.6 Ajouter les nouveaux paragraphes ci-après :

« 3.2.5.3.6 *Instructions d'utilisation du pH et de la réserve acide/alkaline pour le classement au titre de la corrosion cutanée ou de l'irritation cutanée*

3.2.5.3.6.1 Les méthodes permettant de déterminer le pH, telles que la ligne directrice 122 de l'OCDE et la méthode décrite par Young et al. (1988), divergent en ce qui concerne la concentration de la substance ou du mélange dont le pH est déterminé, avec des valeurs de 1 %, 10 % et 100 %. La réserve acide/alkaline est aussi déterminée différemment entre ces méthodes, à savoir jusqu'à un pH de 7 pour les acides et les bases (ligne directrice 122 de l'OCDE) ou jusqu'à un pH de 4 pour les acides et de 10 pour les bases (Young et al., 1988). En outre, les unités utilisées pour exprimer la réserve acide/alkaline sont différentes entre ces deux méthodes.

3.2.5.3.6.2 Des critères permettant de déterminer les substances et les mélanges devant être classés dans la catégorie 1 pour les effets cutanés en fonction du pH et de la réserve acide/alkaline ont été mis au point, à partir d'une combinaison de valeurs de pH et de réserve acide/alkaline calculées selon une méthode particulière (Young et al., 1988). Il se peut donc que ces critères ne soient pas directement applicables lorsque d'autres concentrations ou méthodes d'essai sont utilisées pour mesurer le pH et la réserve acide/alkaline. Par ailleurs, l'étalonnage et la validation de ces critères étaient fondés sur un ensemble de données limité concernant les effets cutanés. La valeur prédictive de la combinaison du pH et de la réserve acide/alkaline pour la classification dans la catégorie 1 au titre des effets cutanés est donc limitée, en particulier pour les substances et les mélanges présentant un pH extrême, mais une réserve acide/alkaline négligeable. Les critères élaborés par Young et al. (1988) pour la classification dans la catégorie 1 peuvent servir de point de départ pour déterminer si une substance ou un mélange a une réserve acide/alkaline significative ou négligeable. Une autorité compétente peut décider quels critères appliquer pour déterminer si une réserve acide/alkaline est significative. ».

* *Références :*

J. R. Young, M. J. How, A. P. Walker et W. M. Worth. 1988. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. Toxicol. In Vitro, 2(1): 19-26. Doi: 10.1016/0887-2333(88)90032-x. ».

Chapitre 3.3

3.3.1.2 Remplacer par le texte suivant :

« 3.3.1.2 À des fins de classement, toutes les informations disponibles et utiles sur les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire sont collectées, et leur qualité est évaluée en fonction de leur pertinence et de leur fiabilité. Le classement doit être fondé sur des données/des résultats acceptables pour toutes les parties, obtenus au moyen de méthodes et/ou de méthodes définies¹ validées selon des procédures internationales. Il s'agit notamment des lignes directrices de l'OCDE et des méthodes équivalentes/méthodes définies (voir 1.3.2.4.3). On trouvera dans les sections 3.3.2.1 à 3.3.2.8 des critères de classification pour les différents types d'informations pouvant être disponibles. ».

Ajouter la nouvelle note de bas de page 1 suivante :

« ¹ Selon le document d'orientation 255 de l'OCDE concernant la notification des méthodes définies à utiliser dans le cadre des méthodes intégrées d'essai et d'évaluation, les méthodes définies d'essai et d'évaluation consistent à appliquer une procédure déterminée d'interprétation des données aux données obtenues à partir d'un ensemble défini de sources d'information, afin d'obtenir des résultats qui puissent être utilisés seuls, ou avec d'autres sources d'information dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données, de façon à répondre à un besoin particulier en matière de réglementation. ».

3.3.1.3 et 3.3.1.4 Ajouter les deux nouveaux paragraphes suivants :

« 3.3.1.3 Une méthode par étapes (voir 3.3.2.10) organise les informations disponibles par niveaux ou étapes permettant de prendre des décisions d'une manière structurée et progressive. Le classement s'effectue 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 3.3.2.10.3), 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, 3.3.2.9 et 3.3.5.3.1).

3.3.1.4 On trouve dans le 3.3.5.3 des indications relatives à l'interprétation des critères et des renvois aux documents d'orientation pertinents. ».

3.3.2 Supprimer « (voir tableau 3.3.1) » à l'alinéa a) et « (voir tableau 3.3.2) » à l'alinéa b) et dans la dernière phrase.

3.3.2.1 Supprimer le titre « *Classification basée sur les résultats d'essais normalisés sur les animaux* ».

3.3.2.1 et 3.3.2.2 (nouveaux) Ajouter les nouveaux paragraphes suivants :

« **3.3.2.1 Classification fondée sur des données obtenues sur l'homme (étape 1 de la figure 3.3.1)**

Les données fiables et de bonne qualité existantes relatives aux lésions oculaires graves/à l'irritation oculaire obtenues sur l'homme devraient être dûment exploitées lorsqu'elles présentent un intérêt pour le classement (voir 3.3.5.3.2) et devraient être évaluées en premier lieu, dans la mesure où elles donnent des informations en relation directe avec les effets sur l'œil. 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 l'utilisation par les consommateurs, 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 1.1.2.5 c), 1.3.2.4.7 et 1.3.2.4.9). Bien que les données obtenues sur l'homme provenant des bases de données sur les accidents ou de celles des 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.

3.3.2.2 Classification fondée sur les résultats d'essais normalisés sur les animaux (étape 1 de la figure 3.3.1)

La ligne directrice 405 de l'OCDE est la méthode d'essai sur les animaux disponible actuellement et acceptée au plan international aux fins de la classification au titre des lésions oculaires graves ou une irritation oculaire

(voir tableaux 3.3.1 et 3.3.2, respectivement) ; c'est en outre l'essai normalisé sur les animaux. Dans sa version actuelle, la ligne directrice 405 nécessite d'utiliser au maximum trois animaux. Les résultats des études menées sur les animaux en application des précédentes versions de la ligne directrice 405, pour lesquelles on utilisait plus de trois animaux, sont également considérés comme des essais normalisés sur les animaux lorsqu'ils sont interprétés conformément au 3.3.5.3.3. ».

3.3.2.1.1 à 3.3.2.1.2.3 Les paragraphes actuels 3.3.2.1.1 à 3.3.2.1.2.3 deviennent les nouveaux paragraphes 3.3.2.2.1 à 3.3.2.2.2.3.

Tableau 3.3.1 Supprimer la note « a ». Les notes « b » et « c » actuelles deviennent « a » et « b » respectivement.

Dans la note « b », remplacer « 3.3.5.3 » par « 3.3.5.3.3 ».

3.3.2.2.2.1 (nouveau, ancien 3.3.2.1.2.1) Dans la dernière phrase, remplacer «Lorsqu'un produit chimique est classé » par «Lorsqu'une substance est classée ».

3.3.2.2.2.2 (nouveau, ancien 3.3.2.1.2.2) Remplacer « les catégories 2A et 2B » par « catégorie 2A et catégorie 2B ».

Tableau 3.3.2 Supprimer la note « a ». Les notes « b » et « c » actuelles deviennent « a » et « b », respectivement.

Dans la note « b », remplacer « 3.3.5.3 » par « 3.3.5.3.3 ».

3.3.2.3 à 3.3.2.9 (nouveaux) Ajouter les nouveaux paragraphes suivants (et les notes de bas de page 2 et 3 correspondantes) après le tableau 3.3.2 :

« 3.3.2.3 Classification fondée sur des méthodes définies (étape 2 de la figure 3.3.1)

3.3.2.3.1 Les méthodes définies consistent à utiliser une combinaison, fondée sur des règles, de données obtenues à partir d'un ensemble prédéfini de sources d'information différentes (par exemple, méthodes *in vitro*, méthodes *ex vivo*, propriétés physico-chimiques ou méthodes non fondées sur des essais). Il est reconnu que la plupart des méthodes *in vitro/ex vivo* appliquées séparément ne sont pas en mesure de remplacer entièrement les méthodes *in vivo* pour la plupart des critères terminaux d'évaluation prévus par les réglementations. Dans ce contexte, les méthodes définies peuvent avantageusement servir à combiner des données pour la classification des substances et des mélanges. Les résultats obtenus avec une méthode définie validée selon des procédures internationales, telles qu'une ligne directrice de l'OCDE sur une méthode définie ou une méthode équivalente, sont concluants pour la classification des lésions oculaires graves/de l'irritation oculaire si les critères de la méthode définie sont satisfaits (voir 3.3.5.3.4)². Les données obtenues au moyen d'une méthode définie ne peuvent être utilisées à des fins de classement que lorsque la substance soumise à l'essai relève du domaine d'application de ladite méthode définie. Les limites supplémentaires décrites dans les documents publiés sur la question doivent également être prises en compte.

3.3.2.3.2 Lorsque les résultats issus de méthodes définies se voient attribuer un degré de confiance, un résultat peu fiable d'une approche définie ne peut pas être utilisé seul à des fins de classement, mais peut être pris en compte en combinaison avec d'autres données.

3.3.2.3.3 Un élément de preuve donné utilisé dans le cadre d'une méthode définie ne devrait pas être également utilisé dans un autre cadre.

3.3.2.4 Classification fondée sur des données *in vitro/ex vivo* (étape 2 de la figure 3.3.1)

3.3.2.4.1 Les critères de classification des méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* actuellement disponibles, adoptés par l'OCDE dans les lignes directrices 437,

438, 460, 491, 492, 494 et 496, sont décrits dans le tableau 3.3.6 (voir 3.3.5.3.5.1). Considérées individuellement, ces lignes directrices pour les essais *in vitro/ex vivo* traitent des lésions oculaires graves ou de l'absence de classification concernant le danger pour l'œil, mais ne traitent pas de l'irritation oculaire. Par conséquent, les données provenant d'un essai conforme à une ligne directrice de l'OCDE pour les essais *in vitro/ex vivo* prise individuellement peuvent être utilisées uniquement pour conclure à une classification dans la catégorie 1 ou à l'absence de classification, et ne peuvent être utilisées pour conclure à une classification dans la catégorie 2. Lorsque le résultat obtenu au moyen d'une méthode *in vitro/ex vivo* appliquée individuellement est « qu'aucune prédiction ne peut être faite sur la base de ce seul essai » (voir par exemple le tableau 3.3.6), une conclusion ne peut être tirée sur la base de ce seul résultat et des données supplémentaires sont donc nécessaires pour effectuer la classification (voir 3.3.5.3.4.3 et 3.3.5.3.4.4).

3.3.2.4.2 Les méthodes *in vitro/ex vivo* mentionnées au 3.3.2.4.1 et dont le résultat est "aucune prédiction ne peut être faite sur la base de ce seul essai" ne doivent être utilisées à l'étape 2 qu'en combinaison avec d'autres types de données dans le cadre de méthodes définies.

3.3.2.4.3 D'autres méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées et acceptées par certaines autorités compétentes sont décrites au 3.3.5.3.5.2. Certaines de ces méthodes peuvent être utiles pour effectuer une classification dans la catégorie 2. Une autorité compétente peut décider quels critères de classification doivent éventuellement être appliqués à ces méthodes d'essai pour conclure à la classification ou l'absence de classification d'une substance pour ses effets sur l'œil.

3.3.2.4.4 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 de la (des) méthode(s) d'essai utilisée(s). Les limites supplémentaires décrites dans les documents publiés sur la question doivent également être prises en compte.

3.3.2.4.5 *Lésions oculaires graves (catégorie 1)/Effets irréversibles sur les yeux*

3.3.2.4.5.1 Lorsque des essais ont été menés conformément aux lignes directrices 437, 438, 460, 491 ou 496 de l'OCDE, une substance est classée pour les lésions oculaires graves dans la catégorie 1 sur la base des critères indiqués dans le tableau 3.3.6 (voir 3.3.5.3.5.1).

3.3.2.4.5.2 Bien que les lignes directrices de l'OCDE pour les essais *in vitro/ex vivo* et les méthodes équivalentes actuellement disponibles n'aient pas été conçues pour mettre en évidence les substances induisant une décoloration de l'œil, certains effets comparables peuvent néanmoins être observés au moyen de ces essais. Par conséquent, lorsque, après lavage, une décoloration de la cornée ou des cellules soumises à l'essai par rapport au témoin est observée au moyen d'une méthode conforme aux lignes directrices 437, 438, 492 ou 494 de l'OCDE, ou d'autres méthodes équivalentes, indiquant que l'effet observé est permanent, une autorité compétente peut exiger la classification d'une substance pour les lésions oculaires graves dans la catégorie 1.

3.3.2.4.6 *Irritation oculaire (catégorie 2)/Effets réversibles sur les yeux*

3.3.2.4.6.1 Des résultats positifs obtenus au moyen d'une méthode d'essai *in vitro/ex vivo* validée selon des procédures internationales pour le recensement des substances induisant une irritation oculaire peuvent être utilisés pour classer une substance dans la catégorie 2/2A³.

3.3.2.4.6.2 Si les autorités compétentes optent pour la catégorie 2A ou la catégorie 2B, il est important de noter que les méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* actuellement validées pour les effets sur l'œil ne permettent pas de faire la

distinction entre ces deux catégories. Dans ce cas, si les critères de classification dans la catégorie 2 ont été considérés comme satisfaits et si aucune autre information pertinente n'est disponible, la classification doit se faire dans la catégorie 2/2A.

3.3.2.4.7 *Pas de classification pour les effets sur l'œil*

Les lignes directrices 437, 438, 491, 492, 494 et 496 de l'OCDE (voir tableau 3.3.6 dans le 3.3.5.3.5.1) peuvent être utilisées pour conclure à l'absence de classification d'une substance pour ses effets sur l'œil.

3.3.2.5 *Classification fondée sur des données obtenues sur l'homme, des données normalisées sur animaux ou des données in vitro/ex vivo concluantes pour la corrosion cutanée (étape 3 de la figure 3.3.1)*

Les substances classées comme corrosives pour la peau (catégorie 1 cutanée) sur la base de données obtenues sur l'homme, de données normalisées sur animaux ou de données in vitro/ex vivo concluantes pour la corrosion cutanée conformément aux critères du chapitre 3.2 sont également considérées comme des substances provoquant des lésions oculaires graves (catégorie 1 oculaire). L'irritation cutanée (catégorie 2 cutanée), l'irritation cutanée légère (catégorie 3 cutanée) et l'absence de classification pour l'irritation cutanée, ainsi que les données obtenues sur l'homme (comme décrit au chapitre 3.2), ne suffisent pas à conclure à une irritation oculaire ou à l'absence de classification pour les effets sur l'œil, mais peuvent être prises en considération dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données.

3.3.2.6 *Classification fondée sur d'autres données existantes sur des effets cutanés ou oculaires sur animaux (étape 4 de la figure 3.3.1)*

D'autres données existantes sur des effets cutanés ou oculaires sur animaux peuvent être utilisées à des fins de classement, mais elles peuvent présenter des limites quant aux conclusions pouvant être tirées (voir 3.3.5.3.6). Les substances classées comme corrosives pour la peau (catégorie 1 cutanée) sur la base d'autres données existantes sur les effets cutanés selon les critères du chapitre 3.2 sont également considérées comme des substances induisant des lésions oculaires graves (catégorie 1 oculaire). D'autres données existantes sur des effets cutanés conduisant à une classification dans la catégorie 2 ou 3 cutanée ou à une absence de classification ne peuvent pas être utilisées seules pour conclure à une irritation oculaire ou à une absence de classification pour les effets sur l'œil, mais peuvent être prises en compte dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données.

3.3.2.7 *Classification fondée sur un pH extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline (étape 5 de la figure 3.3.1)*

Les substances ayant un pH extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) ont généralement des effets importants sur l'œil, surtout lorsque ce pH est associé à une réserve acide/alcaline significative. Une substance dont le pH est ≤ 2 ou $\geq 11,5$ est donc considérée comme induisant des lésions oculaires graves (catégorie 1) à cette étape si elle présente une réserve acide/alcaline significative ou s'il n'existe pas de données concernant la réserve acide/alcaline. Toutefois, si l'examen de la réserve acide/alcaline laisse penser que la substance pourrait ne pas induire de graves lésions oculaires malgré un pH extrême, le résultat est jugé non concluant à cette même étape (voir figure 3.3.1). Un $\text{pH} > 2$ ou $< 11,5$ est considéré comme non concluant et ne peut être utilisé à des fins de classification. La réserve acide/alcaline et le pH peuvent être déterminés au moyen de différentes méthodes, notamment celles décrites dans la ligne directrice 122 de l'OCDE et dans la publication de Young et al. (1988), sachant cependant que des différences existent entre ces méthodes (voir 3.3.5.3.7). Une autorité compétente peut décider quels critères appliquer pour déterminer si une réserve acide/alcaline est significative.

3.3.2.8 *Classification fondée sur des méthodes sans essais pour les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire ou pour la corrosion cutanée (étape 6 de la figure 3.3.1)*

3.3.2.8.1 Le classement, y compris la conclusion de non-classement, peut reposer sur des méthodes sans essais appliquées au cas par cas, compte dûment tenu de la fiabilité et de l'applicabilité. Les méthodes sans essais 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.

3.3.2.8.2 La méthode de lecture croisée par analogie ou par catégorie doit pouvoir reposer sur suffisamment de données d'essai fiables pour une ou des substances similaires et justifier de la similarité des substances testées et de la ou des substances 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.

3.3.2.8.3 La classification fondée 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.

3.3.2.8.4 Des données obtenues sans essais qui sont concluantes pour la corrosion cutanée peuvent être utilisées pour la classification des effets oculaires. En conséquence, les substances classées comme corrosives pour la peau (catégorie 1 cutanée) selon les critères du chapitre 3.2 sont également considérées comme des substances induisant des lésions oculaires graves (catégorie 1 oculaire). L'irritation cutanée (catégorie 2), l'irritation cutanée légère (catégorie 3) et l'absence de classification pour l'irritation cutanée selon le chapitre 3.2 ne peuvent pas être invoquées à elles seules pour conclure à une irritation oculaire ou à l'absence de classification pour les effets oculaires, mais peuvent être prises en considération dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données.

3.3.2.8.5 Pour les conclusions de non classement reposant sur les méthodes de lecture croisée ou (Q)SAR, l'adéquation et la fiabilité du raisonnement scientifique et des éléments de preuve doivent être bien étayés, ce qui nécessite habituellement l'existence de plusieurs substances négatives présentant une bonne similarité structurelle et physique (en termes de toxicocinétique) avec la substance à classer, ainsi qu'une absence manifeste de substances positives présentant une bonne similarité structurelle et physique avec ladite substance à classer.

3.3.2.9 *Classification fondée sur une évaluation globale de la force probante des données (étape 7 de la figure 3.3.1)*

3.3.2.9.1 Une évaluation globale de la force probante des données s'appuyant sur l'avis d'un expert est indiquée lorsqu'aucune des étapes précédentes n'a abouti à une conclusion définitive sur la classification. Dans certains cas, lorsque la décision relative à la classification a été reportée jusqu'à l'étape de l'évaluation globale de la force probante des données, mais qu'aucune autre donnée n'est disponible, une classification peut encore être envisageable.

3.3.2.9.2 Une substance ayant un pH extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline négligeable (résultat jugé non concluant à l'étape 5 ; voir 3.3.2.7), et pour laquelle aucune autre information n'est disponible, doit être classée comme induisant des lésions oculaires graves (catégorie 1) à cette étape. Si des données non concluantes obtenues à d'autres étapes sont

également disponibles, mais que l'évaluation globale de la force probante des données reste non concluante, la valeur extrême du pH ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) doit être considérée en priorité et la substance doit être classée comme induisant des lésions oculaires graves (catégorie 1) à cette même étape, indépendamment de la valeur de la réserve acide/alcaline. Pour les mélanges, une autre méthode, présentée de manière détaillée au 3.3.3.1.3, est appliquée. ».

Notes en bas de page Insérer les nouvelles notes de bas de page 2 et 3 ci-après relatives aux 3.3.2.3 (note de bas de page 2) et 3.3.2.4.6.1 (note de bas de page 3) :

«² Certaines méthodes définies ont été proposées pour les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire (Alépée et al., 2019a, b), mais aucun critère de classification n'a encore été adopté au niveau international.

³ Bien qu'aucun critère de classification n'ait encore été adopté au niveau international pour certaines méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées et/ou adoptées qui sont proposées pour recenser les substances induisant une irritation oculaire, ces méthodes peuvent être adoptées par certaines autorités compétentes (voir 3.3.2.4.2). Si une méthode définie (voir 3.3.2.3) n'est pas disponible ou n'est pas appropriée pour la classification, les données obtenues au moyen de ces méthodes peuvent être prises en considération dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données à cette étape. ».

3.3.2.2 et 3.3.2.2.1 Les paragraphes 3.3.2.2 et 3.3.2.2.1 actuels deviennent les nouveaux paragraphes 3.3.2.10 et 3.3.2.10.1.

Supprimer les paragraphes 3.3.2.2.2, 3.3.2.2.3, 3.3.2.2.4, 3.3.2.2.5 et 3.3.2.2.6 actuels.

3.3.2.10 et 3.3.2.10.1 (nouveaux, anciens 3.3.2.2 et 3.3.2.2.1) Modifier pour lire comme suit :

« **3.3.2.10 Classification par étapes (figure 3.3.1)**

3.3.2.10.1 Une évaluation des données par étapes doit être envisagée, lorsque cela est possible (voir figure 3.3.1), tout en sachant que toutes les étapes, ainsi que toutes les informations se rapportant à chacune des étapes, ne sont pas forcément pertinentes. Cependant, toutes les informations disponibles, utiles et d'une qualité suffisante doivent être examinées aux fins de la vérification de leur cohérence avec la classification établie. ».

3.3.2.10.2 et 3.3.2.10.3 (nouveaux) Ajouter les deux nouveaux paragraphes suivants :

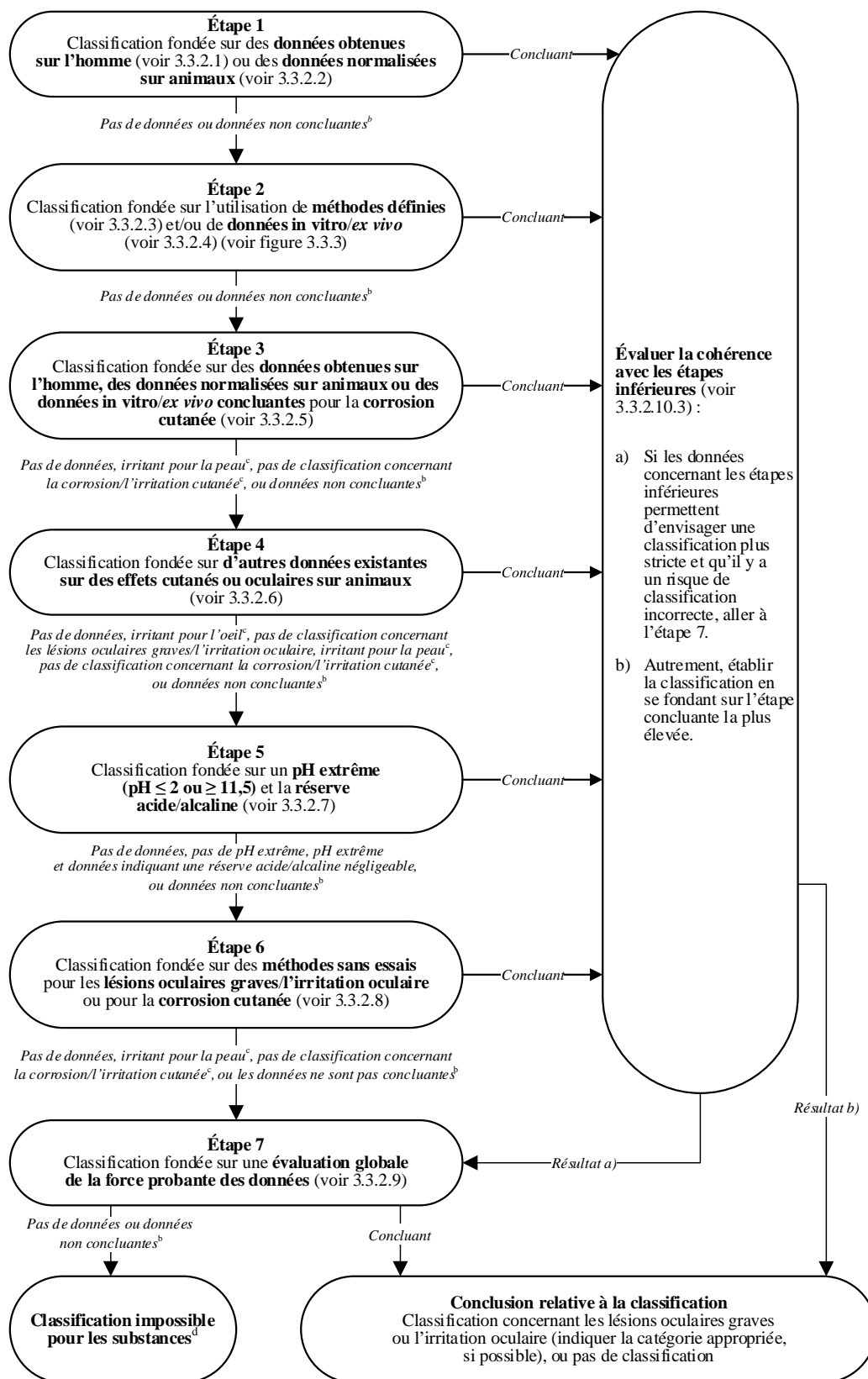
« 3.3.2.10.2 Dans la méthode par étapes (figure 3.3.1), les données existantes obtenues sur l'homme et les données normalisées sur animaux pour les effets sur l'œil constituent l'étape supérieure ; viennent ensuite les données obtenues avec des méthodes définies et les données *in vitro/ex vivo* pour les effets oculaires, les données obtenues sur l'homme/données normalisées sur animaux/données *in vitro/ex vivo* existantes pour la corrosion cutanée, puis les autres données existantes sur animaux pour les effets cutanés ou oculaires, les données sur le pH extrême et la réserve acide/alcaline, et enfin les données obtenues au moyen de méthodes non fondées sur des essais. Lorsque les informations provenant des données réunies à la même étape sont incohérentes ou contradictoires, la conclusion pour cette étape est déterminée par une évaluation fondée sur la force probante des données.

3.3.2.10.3 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 évaluation globale fondée sur la force probante des données. Par exemple,

après avoir consulté les instructions du 3.3.5.3 comme il convient, les responsables de la classification, préoccupés par le résultat négatif obtenu pour les lésions oculaires graves dans une étude *in vitro/ex vivo* alors que le résultat était positif pour les lésions oculaires graves en utilisant d'autres données existantes sur animaux concernant les effets sur l'œil, utiliseraient une évaluation 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 oculaire, mais que l'on disposerait également de données indiquant que les essais *in vitro/ex vivo* ont donné des résultats positifs pour les lésions oculaires graves. ».

Figure 3.3.1 : Remplacer la figure actuelle par la figure suivante :

« **Figure 3.3.1 : Application de la méthode par étapes pour les lésions oculaires graves/l'irritation oculaire^a** »



».

Remplacer les notes actuelles « a », « b », « c » et « d » de la figure 3.3.1 par les notes ci-après et supprimer les notes « e » et « f » :

^a *Il convient de prendre connaissance du texte explicatif du 3.3.2.10 ainsi que des instructions du 3.3.5.3 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 être indicatives de l'absence de lésions oculaires graves mais ne pas être adaptées pour prouver une irritation oculaire ;*
- *Si les autorités compétentes utilisent la catégorie 2A et la catégorie 2B (irritation oculaire), les données disponibles ne permettront pas toujours d'établir une distinction entre la catégorie 2A et la catégorie 2B.*

^c *Il est admis que les substances irritantes pour la peau ne le sont pas forcément pour les yeux et que les substances qui ne sont pas irritantes pour la peau peuvent l'être pour les yeux (voir 3.3.2.5, 3.3.2.6, 3.3.2.8.4 et 3.3.2.9.1).*

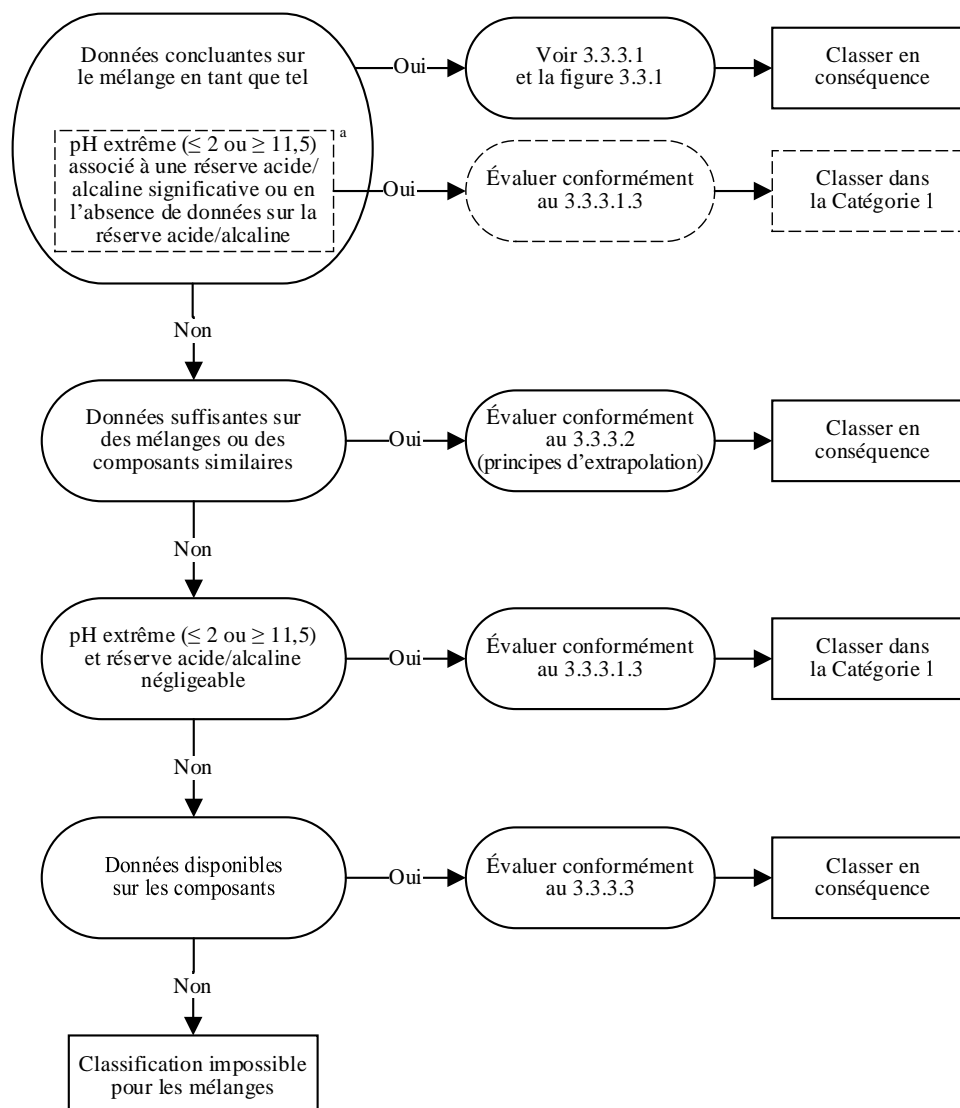
^d *Pour les mélanges, il convient de suivre le diagramme de décision de la figure 3.3.2. ».*

3.3.3 Modifier pour lire comme suit :

« 3.3.3 Critères de classification des mélanges

Dans la classification concernant les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire, on procède par étapes en fonction des informations disponibles pour le mélange proprement dit et pour ses composants. Les étapes de classification qu'il convient de suivre sont représentées dans le diagramme de décision de la figure 3.3.2.

Figure 3.3.2 : Étapes de la classification des mélanges pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire



^a Les cases entourées d'une ligne tiretée représentent une sous-étape individuelle à l'étape des données concluantes sur le mélange en tant que tel. Toutefois, contrairement aux prescriptions concernant les substances, dans le cas des mélanges présentant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline non significative, mais pour lesquels il n'existe pas d'autres données concluantes sur le mélange en tant que tel, ou pour lesquels l'évaluation globale de la force probante des données à partir de l'ensemble des données disponibles sur le mélange en tant que tel n'est pas concluante, les données sont considérées comme non concluantes à chaque sous-étape de l'étape des données concluantes sur le mélange en tant que tel. Ces mélanges devraient être évalués conformément aux principes d'extrapolation avant que le pH extrême puisse être considéré comme concluant aux fins de la classification. ».

3.3.3.1.1 et 3.3.3.1.2 Modifier pour lire comme suit :

« 3.3.3.1.1 Le mélange doit généralement être classé à l'aide des critères applicables aux substances, en tenant compte de la méthode par étapes aux fins de l'évaluation des données pour la classe de danger visée (comme le montre la figure 3.3.1), ainsi que des paragraphes 3.3.3.1.2 et 3.3.3.1.3 ci-après. S'il est impossible d'établir une classification selon la méthode par étapes, on appliquera la méthode décrite au 3.3.3.2 (principes d'extrapolation) ou, si celle-ci n'est pas applicable, la méthode décrite au 3.3.3.3 (classification fondée sur les composants).

3.3.3.1.2 Les méthodes définies ou les méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées selon des procédures internationales peuvent ne pas avoir été validées avec des mélanges ; bien que ces méthodes soient jugées largement applicables à ceux-ci, elles ne peuvent être appliquées pour la classification des mélanges que si tous les composants du mélange relèvent du domaine d'application de la méthode définie ou de la (des) méthode(s) d'essai utilisée(s). Des limitations propres aux domaines d'application sont décrites dans les méthodes définies et méthodes d'essai respectives ; elles devraient être prises en compte, de même que toute information complémentaire publiée à ce sujet. Lorsqu'il existe des raisons de penser que le domaine d'application d'une méthode définie ou d'une méthode d'essai donnée est limité, ou des éléments qui l'attestent, il convient de faire preuve de circonspection dans l'interprétation des données, ou de considérer que les résultats ne sont pas applicables. ».

3.3.3.1.3 (nouveau) Ajouter le nouveau paragraphe suivant :

« 3.3.3.1.3 Un mélange dont le pH est extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) est considéré comme mélange provoquant des lésions oculaires graves (catégorie 1) à l'étape 5 s'il présente une réserve acide/alcaline significative ou si l'on ne dispose pas de données relatives à ladite réserve. Toutefois, si l'examen de la réserve acide/alcaline laisse penser que le mélange pourrait ne pas provoquer de graves lésions oculaires malgré la valeur extrême du pH, le résultat est jugé non concluant à cette même étape (voir figure 3.3.1). Si l'évaluation globale de la force probante des données demeure non concluante ou si l'on ne dispose pas de données autres que le pH et la réserve acide/alcaline, il convient d'évaluer les mélanges présentant un pH extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline non significative en appliquant les principes d'extrapolation décrits au 3.3.3.2. Si les principes d'extrapolation ne sont pas applicables, il convient de classer les mélanges présentant un pH extrême ($\text{pH} \leq 2$ ou $\geq 11,5$) et une réserve acide/alcaline non significative dans la Catégorie 1 oculaire (voir figure 3.3.2). Un pH supérieur à 2 et inférieur à 11,5 est considéré comme non concluant et ne peut être utilisé à des fins de classification. La réserve acide/alcaline et le pH peuvent être déterminés au moyen de différentes méthodes, notamment celles décrites dans la ligne directrice 122 de l'OCDE et dans la publication de Young et al. (1988), sachant qu'il existe des différences entre ces méthodes (voir 3.3.5.3.7). Une autorité compétente peut décider des critères à appliquer pour considérer qu'une réserve acide/alcaline est significative. ».

3.3.3.2.6 Modification sans objet en français.

3.3.3.2.7 Les modification(s) à la première phrase sont sans objet en français.

Renommer la note de bas de page 1, qui devient la note de bas de page 4.

3.3.3.3.1 Modifier le premier paragraphe pour lire comme suit :

« Afin d'utiliser toutes les données disponibles dans la classification des dangers que présente un mélange en ce qui concerne les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire, la supposition suivante est admise et s'applique s'il y a lieu à la méthode par étapes concernant les mélanges (voir 1.3.2.3) : ».

3.3.3.3.4 Modifier le début de la première phrase pour lire comme suit : « Il faut apporter un soin particulier lors de la classification de mélanges contenant certaines catégories de substances... ».

Dans la troisième phrase, remplacer « le pH est le critère de classification (voir 3.3.3.1.2) car il » par « le pH est le critère de classification (voir 3.3.3.1.3) car un pH extrême » et supprimer « (sous réserve de l'examen de la réserve acide/alcaline) ».

3.3.3.3.5 Dans la première phrase, remplacer « effets irréversibles ou réversibles d'un composant » par « lésions oculaires graves ou irritations oculaires dues à un composant ».

Supprimer « *Utilisation de valeurs seuil/limites de concentration* » dans la parenthèse de la deuxième phrase.

Dans la troisième phrase, remplacer « effets irréversibles ou réversibles sur les yeux d'un composant » par « lésions oculaires graves ou irritation oculaire dues à un composant ».

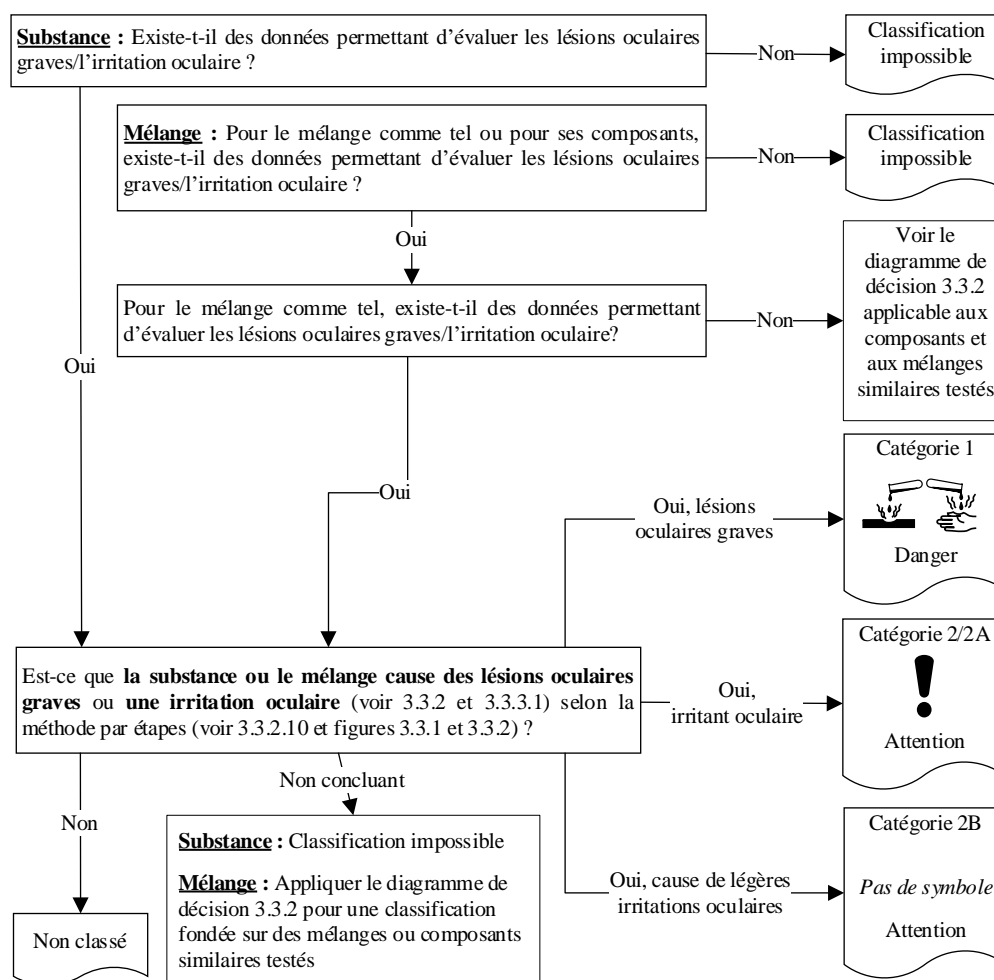
Supprimer la dernière phrase du paragraphe (« Dans ces situations ... dans ce chapitre.»).

- 3.3.4 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 3.3.5 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Tableau 3.3.5, troisième colonne Remplacer « Catégorie 2A » par « Catégorie 2/2A ».

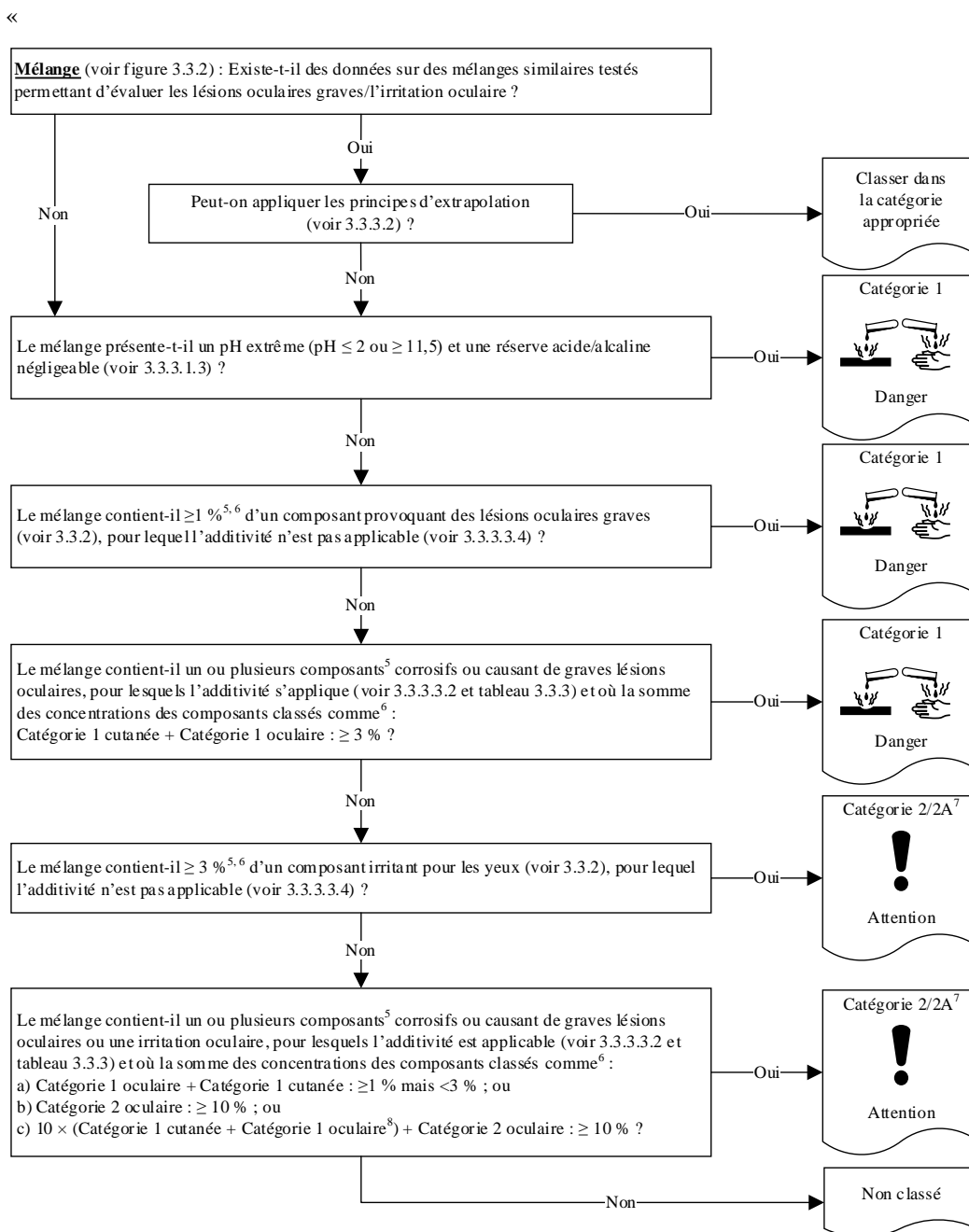
- 3.3.5.1 Remplacer le diagramme de décision 3.3.1 par le diagramme suivant et supprimer les notes de bas de page 2 et 3 actuelles :

«



».

3.3.5.2 Remplacer le diagramme de décision 3.3.2 par le diagramme suivant :



Les notes de bas de page 4, 5, 6 et 7 actuelles deviennent les notes de bas de page 5, 6, 7 et 8.

3.3.5.3.1 et 3.3.5.3.2 (nouveaux) Ajouter les deux nouveaux paragraphes suivants :

« 3.3.5.3.1 Documents de référence pertinents

On trouvera dans le document d'orientation 263 de l'OCDE – Guidance Document on Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Serious Eye Damage and Eye Irritation – des informations sur les avantages et les inconvénients des différentes méthodes avec ou sans essais, ainsi que des indications sur la façon d'appliquer une méthode fondée sur la force probante des données.

3.3.5.3.2 Directives sur l'utilisation des données obtenues sur l'homme pour la classification au titre des lésions oculaires graves ou de l'irritation oculaire

La disponibilité de données sur l'homme pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire est limitée et les données disponibles peuvent comporter des incertitudes. Toutefois, lorsque ces données existent, il convient de les prendre en compte en fonction de leur qualité. Les données sur l'homme peuvent provenir d'études épidémiologiques, de l'expérience humaine (expérience de consommateurs, par exemple), des centres antipoison, des programmes nationaux et internationaux de surveillance des accidents de la vie courante, d'études de cas, ou encore d'expériences et d'accidents dans le monde du travail. Les études de cas sur l'homme peuvent avoir une valeur prédictive limitée, car dans bien des cas la présence d'une substance ou d'un mélange dans l'œil entraîne une douleur et un rapide rinçage des yeux. Les effets observés peuvent ainsi conduire à sous-estimer la propriété intrinsèque de la substance ou du mélange à affecter l'œil lorsqu'il n'est pas rincé. On trouvera dans le document d'orientation 263 de l'OCDE (sect. 4.1, module 1 : Existing human data on serious eye damage and eye irritation), de plus amples informations sur les avantages et les inconvénients des données sur l'homme pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire). ».

3.3.5.3.3 Ajouter le nouveau titre suivant :

« 3.3.5.3.3 *Classification fondée sur les résultats d'essais normalisés sur des animaux, portant sur plus de trois animaux* ».

3.3.5.3.1 à 3.3.5.3.5 Les paragraphes 3.3.5.3.1 à 3.3.5.3.5 deviennent les nouveaux paragraphes 3.3.5.3.3.1 à 3.3.5.3.3.5.

3.3.5.3.3.2 (nouveau, ancien 3.3.5.3.2) Remplacer « 3.3.2.1 » par « 3.3.2.2 ». Deuxième modification sans objet en français.

3.3.5.3.4 à 3.3.5.3.7.2 Ajouter les nouvelles sections suivantes :

« 3.3.5.3.4 *Directive sur l'utilisation de méthodes définies et/ou de données in vitro/ex vivo pour la classification à l'étape 2 de la figure 3.3.1*

3.3.5.3.4.1 Les méthodes définies désignent un ensemble prédéfini de sources d'information différentes (méthodes in vitro, méthodes ex vivo, propriétés physico-chimiques ou méthodes sans essais, par exemple) qui, lorsqu'on les combine entre elles au moyen d'une procédure d'interprétation des données établie, en vue d'obtenir une prédiction (ou un résultat) à partir des données en entrée, peuvent produire une conclusion sur la classification d'une substance ou d'un mélange. Une procédure d'interprétation des données établie est un algorithme établi qui permet d'interpréter des données provenant d'une ou généralement de plusieurs sources d'information et qui s'appuie sur des règles dans le sens où il est fondé, par exemple, sur une formule ou un algorithme (des critères de décision, une règle ou un ensemble de règles, par exemple) qui ne dépendent pas du jugement d'un expert. Le résultat d'une procédure d'interprétation des données est généralement une prédiction d'un effet biologique présentant un intérêt ou un critère terminal d'évaluation. Dans le cas d'une méthode définie, sachant que les sources d'information sont prescrites et que l'ensemble des règles sur la manière de les intégrer et de les interpréter est prédéterminé, on parvient toujours à la même conclusion sur le même ensemble de données, car il n'y a aucune place pour une interprétation subjective. Dans le cas d'une évaluation de la force probante des données, en revanche, un expert porte un jugement au cas par cas sur la base des informations disponibles, ce qui peut conduire à des conclusions différentes car il n'y a pas de règles établies pour l'interprétation des données.

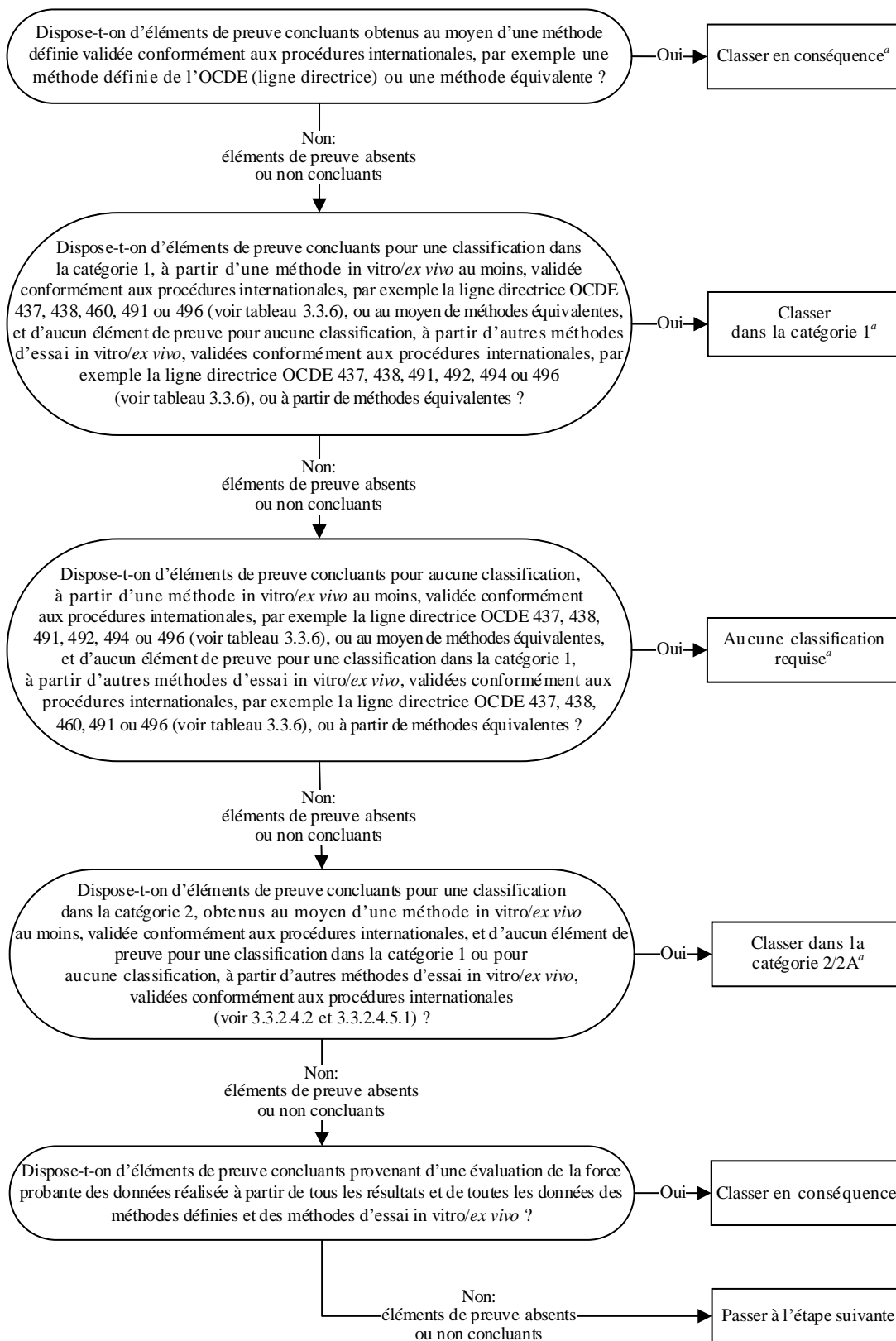
3.3.5.3.4.2 Une démarche par étapes pour l'évaluation des informations issues de l'étape 2 de la figure 3.3.1, à savoir les données des méthodes définies et/ou des méthodes d'essai in vitro/ex vivo, doit être envisagée s'il y a lieu (figure 3.3.3), sachant que toutes les étapes, ainsi que toutes les informations se rapportant à chacune des étapes ne sont pas forcément pertinentes. Cependant, il convient d'examiner toutes les informations disponibles, pertinentes et de

qualité suffisante pour s'assurer de leur cohérence avec la classification résultante. Un résultat d'application d'une méthode définie comportant des données concluantes sur l'animal et/ou l'homme peut aussi être pris en compte ultérieurement, au moment de l'évaluation globale de la force probante des données, à l'étape 7 (voir figure 3.3.1). 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. Néanmoins, lorsque les informations d'une étape inférieure aboutiraient à une classification plus stricte que les informations d'une étape supérieure, et qu'il existe un risque de classification incorrecte, on classe sur la base d'une évaluation de la force probante des données au niveau d'une étape. Par exemple, si l'on est préoccupé par un résultat négatif pour des lésions oculaires graves selon une méthode définie, alors qu'il existe un résultat positif pour lesdites lésions selon une méthode *in vitro/ex vivo*, il convient de procéder à une évaluation de la force probante des données au niveau d'une étape.

3.3.5.3.4.3 Les méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* actuelles ne permettent pas de distinguer certains effets *in vivo* tels que l'opacité de la cornée, l'iritis, la rougeur conjonctivale ou l'œdème conjonctival, mais elles ont montré leur capacité à mettre en évidence correctement les substances induisant des lésions oculaires graves ou une irritation oculaire, indépendamment des types d'effets oculaires observés *in vivo*. Un grand nombre de ces méthodes permettent ainsi de mettre en évidence des substances ou des mélanges ne nécessitant pas de classification avec une grande sensibilité, mais présentent une spécificité limitée lorsqu'on les utilise pour distinguer les substances ou les mélanges non classés des substances ou des mélanges classés. Cela signifie qu'il est raisonnablement certain qu'une substance ou un mélange reconnu comme substance ou mélange ne nécessitant pas de classification selon les lignes directrices 437, 438, 491, 492, 494 ou 496 de l'OCDE (voir tableau 3.3.6) n'induit effectivement pas d'effets oculaires justifiant une classification, mais que certaines substances ou certains mélanges ne nécessitant pas de classification sont surestimés par lesdites méthodes lorsqu'elles sont utilisées isolément. En outre, il convient de noter que les substances induisant des lésions oculaires graves sont mises en évidence par nombre de ces méthodes avec une spécificité élevée mais une sensibilité limitée lorsque ces dernières sont utilisées pour distinguer la catégorie 1 de la catégorie 2 et les substances non classées. Par conséquent, il est raisonnablement certain qu'une substance ou un mélange reconnu comme substance ou mélange de la catégorie 1 selon les lignes directrices 437, 438, 460, 491 ou 496 de l'OCDE (voir tableau 3.3.6) induit effectivement des effets oculaires irréversibles, tandis que certaines substances ou certains mélanges induisant des lésions oculaires graves sont sous-estimés par lesdites méthodes lorsqu'elles sont utilisées isolément. Il en découle qu'une seule méthode d'essai *in vitro/ex vivo* de l'OCDE suffit actuellement pour conclure à une classification dans la catégorie 1 ou à l'absence de classification selon les critères définis du tableau 3.3.6, mais pas pour conclure à une classification dans la catégorie 2. Lorsque l'application d'une méthode *in vitro/ex vivo* débouche sur l'impossibilité de faire une prédiction indépendante (voir par exemple le tableau 3.3.6), on ne peut pas tirer de conclusion sur la base de ce seul résultat et des données complémentaires sont nécessaires aux fins de la classification. Certaines méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* qui ont été validées conformément à des procédures internationales, mais qui n'ont pas été adoptées par l'OCDE, peuvent être acceptées par certaines autorités compétentes pour une classification dans la catégorie 2 (voir 3.3.5.3.5.2). De plus, la combinaison de méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* dans des méthodes par étapes ou leur intégration dans celles-ci (voir 3.3.2.3) peuvent réduire le nombre de prédictions erronées et offrir des résultats appropriés aux fins de la classification.

3.3.5.3.4.4 En l'absence d'une méthode définie adéquate (voir 3.3.2.3) ou de données *in vitro/ex vivo* concluantes (voir 3.3.2.4.1 et 3.3.2.4.2), il n'est pas possible de faire une prédiction indépendante. Dans ce cas, une évaluation de la force probante des données en appliquant plus d'une méthode au niveau d'une étape s'impose pour une classification à l'étape 2. Si cette évaluation n'est toujours pas concluante, des données provenant d'étapes inférieures peuvent être nécessaires pour parvenir à une conclusion (voir figure 3.3.1).

Figure 3.3.3 : Classification fondée sur l'utilisation de méthodes définies et/ou de données *in vitro/ex vivo* dans le cadre de l'étape 2 de la figure 3.3.1



^a Les éléments de preuve sont jugés concluants si les données répondent aux critères de la méthode définie, ou d'une autre méthode, et si aucune donnée *in vitro/ex vivo* ne vient les contredire. Cependant, lorsque les informations d'une étape inférieure aboutiraient à une classification plus stricte que les informations d'une étape

supérieure, et qu'il existe un risque de classification incorrecte, la classification s'effectue sur la base d'une évaluation fondée sur la force probante des données au niveau d'une étape.

3.3.5.3.5 *Critères de classification fondés sur des données in vitro/ex vivo*

3.3.5.3.5.1 Le tableau 3.3.6 indique les critères de classification dans la catégorie 1 pour les lésions oculaires graves ou les effets irréversibles sur l'œil, ainsi que les critères donnant lieu à l'absence de classification, lorsque des essais *in vitro/ex vivo* sont menés conformément aux lignes directrices 437, 438, 460, 491, 492, 494 ou 496 de l'OCDE.

Tableau 3.3.6 : Critères indiquant des lésions oculaires graves ou des effets irréversibles sur l'œil et critères donnant lieu à l'absence de classification^a pour les méthodes *in vitro/ex vivo*

Catégorie	Ligne directrice 437 de l'OCDE – Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine	Ligne directrice 438 de l'OCDE – Méthode d'essai sur oeil de poulet isolé	Ligne directrice 460 de l'OCDE – Méthode d'essai de diffusion de fluorescéine	Ligne directrice 491 de l'OCDE – Méthode d'essai d'exposition de courte durée	Ligne directrice 492 de l'OCDE – Méthodes d'essai sur modèle d'épithélium cornéen humain reconstitué (echr) : méthodes 1, 2, 3 et 4 visées à l'annexe II de la ligne directrice de l'OCDE pour l'essai 492	Ligne directrice 494 de l'OCDE – Méthode d'essai Vitrigel	Ligne directrice 496 de l'OCDE – Méthode d'essai macromoléculaire <i>in vitro</i> (méthode d'essai 1)
	<p>Essai organotypique <i>ex vivo</i> portant sur des cornées isolées provenant d'yeux de bovins récemment abattus. Les produits chimiques testés sont appliqués sur la surface épithéliale de la cornée. Les dommages causés par le produit chimique testé sont évalués par des mesures quantitatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des modifications de l'opacité de la cornée, à l'aide d'un opacimètre classique (opacimètre 1) ou à laser (opacimètre 2) ; - Des modifications de la perméabilité de la cornée (au moyen de fluorescéine sodique). <p>Les deux mesures servent à déterminer le score d'irritation <i>in vitro</i> (IVIS) lorsqu'on utilise l'opacimètre 1, ou le score d'irritation LLBO (LIS) lorsqu'on utilise l'opacimètre 2.</p> <p>Critères fondés sur le score IVIS ou LIS.</p>	<p>Essai organotypique <i>ex vivo</i> consistant à conserver des yeux de poulet <i>in vitro</i> durant une brève période. Les produits chimiques testés sont appliqués sur la surface épithéliale de la cornée. Les dommages causés par le produit chimique testé sont évalués par :</p> <ul style="list-style-type: none"> i) une mesure quantitative de l'augmentation de l'épaisseur de la cornée (gonflement) ; ii) une mesure qualitative de l'opacité de la cornée ; iii) une mesure qualitative des dommages causés à l'épithélium, par application de fluorescéine sur l'œil ; iv) une évaluation qualitative des dommages morphologiques macroscopiques causés à la surface. Un examen histopathologique peut être utilisé pour accroître la sensibilité de la méthode en vue d'identifier les détergents et surfactants de la Catégorie 1 à pH non extrême ($2 < \text{pH} < 11,5$)^b. <p>Critères fondés sur les scores obtenus pour le gonflement de la cornée, l'opacité et la rétention de fluorescéine, lesquels servent à attribuer une classe OPI (I, II, III ou IV) à chaque critère terminal, et sur une évaluation macroscopique et histopathologique^b.</p>	<p>Essai <i>in vitro</i> fondé sur des paramètres de cytotoxicité et de fonctionnement cellulaire, réalisé sur une monocouche confluyente de cellules épithéliales tubulaires MDCK CB997 cultivées sur des inserts perméables. Les effets toxiques du produit chimique testé induits après un court temps d'exposition (1 minute) à la substance d'essai sont mesurés en déterminant l'augmentation de la perméabilité à la fluorescéine-sodium d'une monocouche épithéliale de cellules MDCK. La quantité de fluorescéine qui se diffuse est proportionnelle aux lésions provoquées par le produit chimique testé sur les jonctions serrées, les desmosomes et les cellules membranaires, et permet ainsi d'estimer sa toxicité potentielle pour l'œil.</p> <p>Critères fondés sur la diffusion de fluorescéine moyenne en pourcentage à l'issue d'une période d'exposition donnée.</p>	<p>Essai <i>in vitro</i> de cytotoxicité, réalisé sur une monocouche confluyente de fibroblastes de cornée de lapin du Statens Seruminstitut (SIRC). Chaque produit chimique soumis à l'essai est testé aux concentrations de 5 % et de 0,05 %. Après 5 minutes d'exposition, on évalue la viabilité cellulaire par un dosage quantitatif des cristaux de formazan bleu extraits des cellules et produits par les cellules vivantes lors de la conversion enzymatique du colorant vital MTT.</p> <p>Critères fondés sur la viabilité cellulaire moyenne en pourcentage à l'issue d'une période d'exposition donnée.</p>	<p>Des modèles tridimensionnels d'echr sont reconstitués à partir de cellules humaines primaires ou de cellules épithéliales cornéennes humaines immortalisées, cultivées pendant plusieurs jours jusqu'à la formation d'un épithélium stratifié, hautement différencié, constitué d'au moins trois couches cellulaires viables et d'une surface non kératinisée présentant une structure morphologiquement similaire à celle de la cornée humaine. Après l'exposition et une période d'incubation post-traitement (s'il y a lieu), on évalue la viabilité tissulaire par un dosage quantitatif des cristaux de formazan bleu extraits des tissus et produits par les tissus vivants lors de la conversion enzymatique du colorant vital MTT.</p> <p>Critères fondés sur la viabilité tissulaire moyenne en pourcentage à l'issue d'une période d'exposition et d'une période de post-traitement (s'il y a lieu) données.</p>	<p>Essai <i>in vitro</i> qui exploite des modèles d'épithélium cornéen humain reconstitués dans une chambre contenant une matrice en vitrigel de collagène. Le potentiel d'irritation oculaire du produit chimique testé est prédit par l'analyse des changements dans le temps de la valeur de la résistance électrique transépithéliale, sur la base des scores de trois indices. La valeur de résistance est mesurée toutes les 10 secondes pendant les 3 minutes qui suivent l'exposition au produit chimique testé.</p> <p>Critères fondés sur les trois indices obtenus, à savoir le délai, l'intensité et le niveau plateau de la résistance électrique.</p>	<p>Essai <i>in vitro</i> réalisé à partir d'une matrice macromoléculaire du pois sabre blanc (<i>Canavalis ensiformis</i>). La matrice macromoléculaire est la cible du produit chimique testé ; elle est composée d'un mélange de protéines, de glycoprotéines, de glucides, de lipides et d'éléments à faible masse moléculaire qui forment une structure gélatineuse hautement organisée et transparente après réhydratation. Les produits chimiques testés, causant des lésions oculaires, induisent une désorganisation et une désagrégation de la structure hautement organisée de la matrice macromoléculaire, ce qui génère une turbidité du réactif macromoléculaire. Ce phénomène est quantifié en mesurant les changements dans la diffusion de la lumière.</p> <p>Critères fondés sur un score maximal qualifié (SMQ) obtenu à la lecture de la densité optique à différentes concentrations, au moyen d'un logiciel.</p>

Catégorie	Ligne directrice 437 de l'OCDE – Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine		Ligne directrice 438 de l'OCDE – Méthode d'essai sur oeil de poulet isolé	Ligne directrice 460 de l'OCDE – Méthode d'essai de diffusion de fluorescéine	Ligne directrice 491 de l'OCDE – Méthode d'essai d'exposition de courte durée	Ligne directrice 492 de l'OCDE – Méthodes d'essai sur modèle d'épithélium cornéen humain reconstitué (echr) : méthodes 1, 2, 3 et 4 visées à l'annexe II de la ligne directrice de l'OCDE pour l'essai 492				Ligne directrice 494 de l'OCDE – Méthode d'essai Vitrigel	Ligne directrice 496 de l'OCDE – Méthode d'essai macromoléculaire in vitro (méthode d'essai 1)
	Opacimètre 1 IVIS > 55	Opacimètre 2 LIS > 30 et lux/7 ≤ 145 et OD490 > 2,5, OU LIS > 30 et lux/7 > 145	Au moins 2 OPI de classe IV, OU opacité de la cornée = 3 à 30 min (dans au moins 2 yeux), OU opacité de la cornée = 4 à tout moment (dans au moins 2 yeux), OU décollement prononcé de l'épithélium (dans au moins 1 oeil), OU certains effets histopathologiques ^b	Concentration chimique entraînant une diffusion de fluorescéine de 20 % (FL ₂₀) ≤ 100 mg/mL	Viabilité ≤ 70 % à 5 % et à 0,05 %	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite				Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	SMQ > 30,0
1											
2/2A/2B	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite				Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite
Non classé	Opacimètre 1 IVIS ≤ 3	Opacimètre 2 LIS ≤ 30	OPI de classe I pour les 3 critères terminaux, OU OPI de classe I pour 2 critères terminaux et OPI de classe II pour l'autre critère terminal, OU OPI de classe II pour 2 critères terminaux et OPI de classe I pour l'autre critère terminal	Aucune prédiction indépendante ne peut être faite	Viabilité > 70 % à 5 % et à 0,05 %	Méthode d'essai 1 Liquides et solides : viabilité > 6 0 %	Méthode d'essai 2 Liquides : viabilité > 6 0 % ; solides : viabilité > 5 0 %	Méthode d'essai 3 Liquides et solides : viabilité > 4 0 %	Méthode d'essai 4 Liquides : viabilité > 3 5 % ; solides : viabilité > 6 0 %	Délai > 180 secondes et intensité < 0,05 %/seconde et niveau plateau ≤ 5,0 %	SMQ ≤ 12,5

^a Les critères de classification doivent être interprétés dans le contexte des lignes directrices 437, 438, 460, 491, 492, 494 et 496 de l'OCDE.

^b En ce qui concerne les critères, on se reportera à la ligne directrice 438 de l'OCDE.

3.3.5.3.5.2 On trouvera ci-dessous une liste non exhaustive d'autres méthodes d'essai *in vitro/ex vivo* validées, qui ont été acceptées par certaines autorités compétentes, mais qui n'ont pas été adoptées par l'OCDE au titre de ses lignes directrices pour les essais. Une autorité compétente peut décider des éventuels critères de classification à appliquer à ces méthodes d'essai :

- Essais d'exposition TE₅₀ sur des épithéliums cornéens humains reconstitués (echr), décrits dans la ligne directrice 492 de l'OCDE (Kandarova et al., 2018 ; Alépée et al., 2020) ;
- Essai d'irritation oculaire *ex vivo* EVEIT : essai *ex vivo* réalisé à partir de tissus cornéens de lapin excisés, maintenus en culture pendant plusieurs jours, qui consiste à observer la reconstitution des tissus en vue de modéliser les effets réversibles et les effets non réversibles sur les yeux. La reconstitution des tissus à leur pleine épaisseur est observée de manière non invasive, par tomographie par cohérence optique (Frentz et al., 2008 ; Spöler et al., 2007 ; Spöler et al., 2015) ;
- Essai d'opacité et de réversibilité PorCORA : essai *ex vivo* réalisé à partir de tissus cornéens de porc excisés, maintenus en culture jusqu'à 21 jours, qui consiste à observer la reconstitution des tissus en vue de modéliser les effets réversibles et les effets non réversibles sur les yeux. Un colorant fluorescent est appliqué sur les tissus, ce qui permet d'observer les effets sur les épithéliums cornéens (Piehl et al., 2010 ; Piehl et al., 2011) ;
- Essai EyeIRR-IS : méthode génomique appliquée à un modèle echr (Cottrez et al., 2021) ;
- Méthode d'essai macromoléculaire *in vitro* (méthode d'essai 2), comparable à la méthode d'essai 1 décrite dans la ligne directrice 496 de l'OCDE (Choksi et al., 2020) ;
- Essai d'activité métabolique : essai *in vitro* consistant à mesurer les changements du taux métabolique dans une monocouche cellulaire L929 à laquelle on a appliqué le matériau d'essai (Harbell et al., 1999 ; EURL ECVAM, 2004a ; Hartog et al., 2010 ; Nash et al., 2014) ;
- Essai sur la membrane chorio-allantoïque de l'œuf de poule (HET-CAM) : essai organotypique réalisé sur la membrane vascularisée d'œufs de poule fertiles pour évaluer la capacité d'un matériau d'essai à provoquer des changements vasculaires (Spielmann et al., 1993 ; Balls et al., 1995 ; Spielmann et al., 1996 ; Brantom et al., 1997 ; ICCVAM, 2007 ; ICCVAM, 2010) ;
- Essai vasculaire sur la membrane chorio-allantoïque (CAMVA) : essai organotypique réalisé sur la membrane vascularisée d'œufs de poule fertiles pour évaluer la capacité d'un matériau d'essai à provoquer des changements vasculaires (Bagley *et al.*, 1994 ; Brantom *et al.*, 1997 ; Bagley *et al.*, 1999 ; Donahue *et al.*, 2011) ;
- Essai au rouge neutre (NRR) : essai *in vitro* consistant à mesurer quantitativement la capacité d'une substance à causer des dommages aux membranes cellulaires dans une monocouche de kératinocytes épidermiques humains normaux (NHEK) (Reader *et al.*, 1989 ; Reader *et al.*, 1990 ; Zuang, 2001 ; EURL ECVAM, 2004b ; Settivari *et al.*, 2016) ;
- Essai sur œil de lapin isolé (IRE), comparable à l'essai 438 de l'OCDE, mais avec des yeux de lapin isolés, et non des yeux de poulet isolés (Burton *et al.*, 1981 ; Whittle *et al.* 1992 ; Balls *et al.*, 1995 ; Brantom *et al.*, 1997 ; ICCVAM, 2007 ; ICCVAM, 2010).

3.3.5.3.6 *Instructions d'utilisation d'autres données existantes sur des effets cutanés ou oculaires sur animaux aux fins de classification au titre des lésions oculaires graves ou de l'irritation oculaire*

3.3.5.3.6.1 La disponibilité d'autres données animales sur des lésions oculaires graves ou une irritation oculaire peut être limitée, sachant qu'on n'effectue généralement pas d'essais sur l'œil comme voie d'exposition. On dispose toutefois des données rétrospectives de l'essai Low Volume Eye Test (LVET), lesquelles peuvent être utilisées dans une évaluation de la force probante des données. L'essai LVET est une variante de l'essai 405 de l'OCDE.

3.3.5.3.6.2 Les données disponibles sur l'essai LVET peuvent être prises en compte aux fins d'une classification et d'un étiquetage à condition d'être soigneusement analysées. Les différences entre l'essai LVET et l'essai 405 de l'OCDE peuvent aboutir à une classification dans une catégorie inférieure (ou à aucune classification) sur la base des données LVET, par rapport à ce qui aurait été obtenu à partir des données de l'essai *in vivo* standard (essai 405 de l'OCDE). Ainsi, des données positives obtenues au moyen de l'essai LVET peuvent inciter à envisager une classification dans la catégorie 1, mais elles ne sont pas concluantes pour une classification dans la catégorie 2 ou pour l'absence de classification (ECHA, 2017). Ces données sont néanmoins utilisables dans une évaluation globale de la force probante des données. On notera que le domaine d'application de l'essai LVET se limite aux détergents et autres nettoyeurs ménagers et à leurs principaux composants (agents tensioactifs) (ESAC, 2009).

3.3.5.3.6.3 Des effets sur les yeux sont observables dans des études d'inhalation de doses fortes ou répétées, le corps entier étant exposé. Cependant, on ne fait généralement pas d'évaluation selon les critères de Draize et la période d'observation peut être inférieure à 21 jours. En outre, les effets sur les yeux dépendent souvent de la concentration de la substance ou du mélange et de la durée d'exposition. Sachant qu'il n'existe pas de critères pour la concentration et la durée minimales, l'absence d'effets sur les yeux ou d'irritation oculaire peut ne pas être concluante s'agissant de l'absence de lésions oculaires graves. La présence d'effets irréversibles sur l'œil doit être prise en compte dans le cadre d'une évaluation de la force probante des données.

3.3.5.3.7 *Instructions d'utilisation du pH et de la réserve acide/alcaline pour la classification au titre des lésions oculaires graves*

3.3.5.3.7.1 Les méthodes permettant de déterminer le pH, telles que la ligne directrice 122 de l'OCDE et la méthode décrite par Young et al. (1988), divergent en ce qui concerne la concentration de la substance ou du mélange dont le pH est déterminé, avec des valeurs de 1 %, 10 % et 100 %. La réserve acide/alcaline est aussi déterminée différemment entre ces méthodes, à savoir jusqu'à un pH de 7 pour les acides et les bases (ligne directrice 122 de l'OCDE) ou jusqu'à un pH de 4 pour les acides et de 10 pour les bases (Young et al., 1988). En outre, les unités utilisées pour exprimer la réserve acide/alcaline sont différentes entre ces deux méthodes.

3.3.5.3.7.2 Des critères permettant de mettre en évidence les substances et les mélanges devant être classés dans la catégorie 1 pour les effets cutanés en fonction du pH et de la réserve acide/alcaline ont été mis au point, à partir d'une combinaison de valeurs de pH et de réserve acide/alcaline qui ont été calculées selon une méthode particulière (Young et al., 1988), et ces mêmes critères sont appliqués pour les effets sur les yeux. Il se peut donc que ces critères ne soient pas directement applicables lorsque d'autres concentrations ou méthodes d'essai sont utilisées pour mesurer le pH et la réserve acide/alcaline. Par ailleurs, l'étalonnage et la validation de ces critères étaient fondés sur un ensemble de données limité concernant les effets cutanés. La

valeur prédictive de la combinaison du pH et de la réserve acide/alcaline pour la classification dans la catégorie 1 au titre des effets cutanés est donc limitée, en particulier pour les substances et les mélanges présentant un pH extrême, mais une réserve acide/alcaline négligeable. Les critères élaborés par Young *et al.* (1988) pour la classification dans la catégorie 1 peuvent servir de point de départ pour déterminer si une substance ou un mélange a une réserve acide/alcaline significative ou non. Une autorité compétente peut décider des critères à appliquer pour déterminer si une réserve acide/alcaline est significative.

* *Références :*

Alépée, N., E. Adriaens, T. Abo, D. Bagley, B. Desprez, J. Hibatallah, K. Mewes, U. Pfannenbecker, À. Sala, A.R. Van Rompay, S. Verstraelen et P. McNamee. 2019a. Development of a defined approach for eye irritation or serious eye damage for liquids, neat and in dilution, based on Cosmetics Europe analysis of in vitro STE and BCOP test methods. *Toxicol. In vitro*, 57: 154-163. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.02.019.

Alépée, N., E. Adriaens, T. Abo, D. Bagley, B. Desprez, J. Hibatallah, K. Mewes, U. Pfannenbecker, À. Sala, A.R. Van Rompay, S. Verstraelen et P. McNamee. 2019b. Development of a defined approach for eye irritation or serious eye damage for neat liquids based on Cosmetics Europe analysis of in vitro RhCE and BCOP test methods. *Toxicol. In vitro*, 59: 100-114. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.04.011.

Alépée, N., V. Leblanc, M.H. Grandidier, S. Teluob, V. Tagliati, E. Adriaens et V. Michaut. 2020. Development of the SkinEthic HCE Time-to-Toxicity test method for identifying liquid chemicals not requiring classification and labelling and liquids inducing serious eye damage and eye irritation. *Toxicol. In vitro*, 69: 104960. Doi: 10.1016/j.tiv.2020.104960.

Bagley, D.M., D. Waters et B.M. Kong. 1994. Development of a 10-day chorioallantoic membrane vascular assay as an alternative to the Draize rabbit eye irritation test. *Food Chem. Toxicol.*, 32(12): 1155-1160. Doi: 10.1016/0278-6915(94)90131-7.

Bagley, D.M., D. Cerven et J. Harbell. 1999. Assessment of the chorioallantoic membrane vascular assay (CAMVA) in the COLIPA in vitro eye irritation validation study. *Toxicol. In vitro*, 13(2): 285-293. Doi: 10.1016/S0887-2333(98)00089-7.

Balls, M., P.A. Botham, L.H. Bruner et H. Spielmann. 1995. The EC/HO international validation study on alternatives to the draize eye irritation test. *Toxicol. In vitro*, 9(6): 871-929. Doi: 10.1016/0887-2333(95)00092-5.

Brantom, P.G., L.H. Bruner, M. Chamberlain, O. De Silva, J. Dupuis, L.K. Earl, D.P. Lovell, W.J. Pape, M. Uttley, D.M. Bagley, F.W. Baker, M. Bracher, P. Courtellemont, L. Declercq, S. Freeman, W. Steiling, A.P. Walker, G.J. Carr, N. Dami, G. Thomas, J. Harbell, P.A. Jones, U. Pfannenbecker, J.A. Southee, M. Tcheng, H. Argembeaux, D. Castelli, R. Clothier, D.J. Esdaile, H. Itigaki, K. Jung, Y. Kasai, H. Kojima, U. Kristen, M. Larnicol, R.W. Lewis, K. Marenus, O. Moreno, A. Peterson, E.S. Rasmussen, C. Robles et M. Stern. 1997. A summary report of the COLIPA international validation study on alternatives to the draize rabbit eye irritation test. *Toxicol. In vitro*, 11: 141-179. Doi:10.1016/S0887-2333(96)00069-0.

Burton, A.B., M. York et R.S. Lawrence. 1981. The in vitro assessment of severe eye irritants. *Food Cosmet. Toxicol.*, 19(4): 471-480. Doi: 10.1016/0015-6264(81)90452-1.

Choksi, N., S. Lebrun, M. Nguyen, A. Daniel, G. DeGeorge, J. Willoughby, A. Layton, D. Lowther, J. Merrill, J. Matheson, J. Barroso, K. Yozzo, W. Casey

- et D. Allen. 2020. *Validation of the OptiSafe™ eye irritation test*. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 39(3): 180-192. Doi: 10.1080/15569527.2020.1787431.
- Cottrez, F., V. Leblanc, E. Boitel, H. Groux et N. Alépée. 2021. *The EyeIRR-IS assay: Development and evaluation of an in vitro assay to measure the eye irritation sub-categorization of liquid chemicals*. *Toxicol. In vitro*, 71: 105072. Doi: 10.1016/j.tiv.2020.105072.
- Donahue, D.A., L.E. Kaufman, J. Avalos, F.A. Simion et D.R. Cerven. 2011. *Survey of ocular irritation predictive capacity using Chorioallantoic Membrane Vascular Assay (CAMVA) and Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test historical data for 319 personal care products over fourteen years*. *Toxicol. In vitro*, 25(2): 563-572. Doi: 10.1016/j.tiv.2010.12.003.
- ECHA. 2017. *Guidance on the Application of the CLP Criteria. Version 5.0. Reference ECHA-17-G-21-EN*. Doi: 10.2823/124801. Disponible à l'adresse suivante : <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-clp>.
- ESAC. 2019. *Statement on the use of existing low volume eye test (LVET) data for weight of evidence decisions on classification and labelling of cleaning products and their main ingredients. Déclaration du Comité consultatif scientifique de l'ECVAM (ESAC) du 9 juillet 2009*. Disponible à l'adresse suivante : https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/esac31_lvvet_20090922.pdf.
- EURL ECAM. 2004a. *Tracking System for Alternative Methods Towards Regulatory Acceptance (TSAR). Method TM2004-01. The cytosensor microphysiometer toxicity test*. Disponible à l'adresse suivante : <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2004-01>.
- EURL ECAM. 2004b. *Tracking System for Alternative Methods Towards Regulatory Acceptance (TSAR). Method TM2004-03. Neutral Red Release Assay*. Disponible à l'adresse suivante : <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2004-03>.
- Frentz, M., M. Goss, M. Reim et N.F. Schrage. 2008. *Repeated exposure to benzalkonium chloride in the Ex vivo Eye Irritation Test (EVEIT): observation of isolated corneal damage and healing*. *Altern. Lab. Anim.*, 36(1): 25-32. Doi: 10.1177/026119290803600105.
- Harbell, J.W., R. Osborne, G.J. Carr et A. Peterson. 1999. *Assessment of the Cytosensor Microphysiometer Assay in the COLIPA In vitro Eye Irritation Validation Study*. *Toxicol. In vitro*, 13(2): 313-323. Doi: 10.1016/s0887-2333(98)00090-3.
- Hartung, T., L. Bruner, R. Curren, C. Eskes, A. Goldberg, P. McNamee, L. Scott et V. Zuang. 2010. *First alternative method validated by a retrospective weight-of-evidence approach to replace the Draize eye test for the identification of non-irritant substances for a defined applicability domain*. *ALTEX*, 27(1): 43-51. Doi: 10.14573/altex.2010.1.43.
- ICCVAM. 2007. *ICCVAM test method evaluation report: in vitro ocular toxicity test methods for identifying ocular severe irritants and corrosives*. NIH Publication No. 07-4517. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, Caroline du Nord, États-Unis d'Amérique.
- ICCVAM. 2010. *ICCVAM test method evaluation report: current validation status of in vitro test methods proposed for identifying eye injury hazard potential of chemicals and products*. NIH Publication No. 10-7553. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, Caroline du Nord, États-Unis d'Amérique.
- Kandarova, H., S. Letasiova, E. Adriaens, R. Guest, J.A. Willoughby Sr., A. Drzewiecka, K. Gruszka, N. Alépée, S. Verstraelen et A.R. Van Rompay. 2018. *CON4EI: Consortium for in vitro Eye Irritation testing strategy – EpiOcular™ time-to-toxicity (EpiOcular ET-50) protocols for hazard*

- identification and labelling of eye irritating chemicals. *Toxicol. In vitro*, 49: 34-52. Doi: 10.1016/j.tiv.2017.08.019.
- Nash, J.R., G. Mun, H.A. Raabe et R. Curren. 2014. Using the cytosensor microphysiometer to assess ocular toxicity. *Curr. Protoc. Toxicol.* 61: 1.13.1-11. Doi: 10.1002/0471140856.tx0113s61.
- Piehl, M., A. Gilotti, A. Donovan, G. DeGeorge et D. Cerven. 2010. Novel cultured porcine corneal irritancy assay with reversibility endpoint. *Toxicol. In vitro* 24: 231-239. Doi:10.1016/j.tiv.2009.08.033.
- Piehl, M., M. Carathers, R. Soda, D. Cerven et G. DeGeorge. 2011. Porcine corneal ocular reversibility assay (PorCORA) predicts ocular damage and recovery for global regulatory agency hazard categories. *Toxicol. In vitro*, 25: 1912-1918. Doi:10.1016/j.tiv.2011.06.008.
- Reader, S.J., V. Blackwell, R. O'Hara, R.H. Clothier, G. Griffin et M. Balls. 1989. A vital dye release method for assessing the short-term cytotoxic effects of chemicals and formulations. *Altern. Lab. Anim.*, 17: 28-33. Doi: 10.1177/026119298901700106.
- Reader, S.J., V. Blackwell, R. O'Hara, R.H. Clothier, G. Griffin et M. Balls. 1990. Neutral red release from pre-loaded cells as an in vitro approach to testing for eye irritancy potential. *Toxicol. In vitro*, 4(4-5): 264-266. Doi: 10.1016/0887-2333(90)90060-7.
- Settivari, R.S., R.A. Amado, M. Corvaro, N.R. Visconti, L. Kan, E.W. Carney, D.R. Boverhof et S.C. Gehen. 2016. Tiered application of the neutral red release and EpiOcular™ assays for evaluating the eye irritation potential of agrochemical formulations. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 81: 407-420. Doi: 10.1016/j.yrtph.2016.09.028.
- Spielmann, H., S. Kalweit, M. Liebsch, T. Wirnsberger, I. Gerner, E. Bertram-Neis, K. Krauser, R. Kreiling, H.G. Miltenburger, W. Pape et W. Steiling. 1993. Validation study of alternatives to the Draize eye irritation test in Germany: Cytotoxicity testing and HET-CAM test with 136 industrial chemicals. *Toxicol. In vitro*, 7(4): 505-510. Doi: 10.1016/0887-2333(93)90055-a.
- Spielmann, H., M. Liebsch, S. Kalweit, F. Moldenhauer, T. Wirnsberger, H.-G. Holzhütter, B. Schneider, S. Glaser, I. Gerner, W.J.W. Pape, R. Kreiling, K. Krauser, H.G. Miltenburger, W. Steiling, N.P. Luepke, N. Müller, H. Kreuzer, P. Mürmann, J. Spengler, E. Bertram-Neis, B. Siegemund et F.J. Wiebel. 1996. Results of a validation study in Germany on two in vitro alternatives to the Draize eye irritation test, HET-CAM test and the 3T3 NRU cytotoxicity test. *Altern. Lab. Anim.*, 24: 741-858.
- Spöler, F., M. Först, H. Kurz, M. Frentz et N.F. Schrage. 2007. Dynamic analysis of chemical eye burns using high-resolution optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.*, 12: 041203. Doi:10.1117/1.2768018.
- Spöler, F., O. Kray, S. Kray, C. Panfil et N.F. Schrage. 2015. The Ex vivo Eye Irritation Test as an alternative test method for serious eye damage/eye irritation. *Altern. Lab. Anim.*, 43(3): 163-179. Doi: 10.1177/026119291504300306.
- Whittle, E., D. Basketter, M. York, L. Kelly, T. Hall, J. McCall, P. Botham, D. Esdaile et J. Gardner. 1992. Findings of an interlaboratory trial of the enucleated eye method as an alternative eye irritation test. *Toxicol. Mech. Methods.*, 2: 30-41.
- Young, J.R., M.J. How, A.P. Walker et W.M. Worth. 1988. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. *Toxicol. In vitro*, 2(1): 19-26. Doi: 10.1016/0887-2333(88)90032-x.
- Zuang, V. 2001. The neutral red release assay: a review. *Altern. Lab. Anim.*, 29(5): 575-599. Doi: 10.1177/026119290102900513. ».

Chapitre 3.4

3.4.2.1.1.3 Dans la première phrase, remplacer « fondé sur la force probante » par « fondé sur une évaluation de la force probante »

Dans la dernière phrase, remplacer « à l'aide d'une méthode d'évaluation » par « à l'aide d'une évaluation ».

3.4.2.2.1.2 Remplacer « au 3.4.2.2.1.3 » par « aux 3.4.2.2.2 à 3.4.2.2.6 ».

3.4.2.2.1.3 Modifier pour lire comme suit :

« 3.4.2.2.1.3 Aux fins du classement des sensibilisants cutanés, toutes les informations disponibles et utiles sur les sensibilisants cutanés sont collectées, et leur qualité est évaluée en fonction de leur pertinence et de leur fiabilité. Le classement doit être fondé sur des données et des résultats acceptables pour toutes les parties, obtenus au moyen de méthodes ou de méthodes définies validées selon des procédures internationales. Il s'agit notamment des lignes directrices de l'OCDE et des méthodes ou méthodes définies équivalentes (voir 1.3.2.4.3). On trouvera dans les sections 3.4.2.2.2 à 3.4.2.2.6 des critères de classement pour les différents types d'informations susceptibles d'être disponibles. ».

Tableau 3.4.2 Supprimer.

3.4.2.2.1.4 et 3.4.2.2.15 (nouveaux) Ajouter les deux nouveaux paragraphes suivants :

« 3.4.2.2.1.4 Une méthode par étapes (voir 3.4.2.2.7) organise les informations disponibles sur la sensibilisation cutanée par niveaux ou étapes permettant de prendre des décisions d'une manière structurée et progressive. Le classement s'effectue automatiquement quand les informations satisfont 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 3.4.2.2.7.7), 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 3.4.2.2.7.6).

3.4.2.2.1.5 On trouve au 3.4.5.3 des indications relatives à l'interprétation des critères ainsi que des renvois aux documents d'orientation pertinents. ».

3.4.2.2.2 Modifier le titre pour lire comme suit : « *Classification fondée sur des données obtenues sur l'homme (étape 1 de la figure 3.4.1)* ».

3.4.2.2.2.1 (nouveau) Ajouter le nouveau paragraphe suivant et renuméroter les paragraphes suivants en conséquence :

« 3.4.2.2.2.1 Une substance est considérée comme sensibilisant cutané de catégorie I s'il existe des données relevées chez l'homme montrant qu'elle peut entraîner une sensibilisation par contact cutané chez un nombre significatif de personnes. ».

3.4.2.2.2.2 (nouveau, ancien 3.4.2.2.2.1) Modifier le début du paragraphe pour lire comme suit :

« 3.4.2.2.2.2 Les substances présentant une fréquence d'occurrence élevée chez l'homme peuvent être présumées capables de provoquer une sensibilisation significative et sont classées dans la sous-catégorie 1A. La gravité de la réaction peut également être prise en considération. Les données humaines pour la sous-catégorie 1A peuvent inclure : ».

3.4.2.2.3 (ancien 3.4.2.2.2) Modifier le début du paragraphe pour lire comme suit :

« 3.4.2.2.3 Les substances présentant une fréquence d'occurrence faible à modérée chez l'homme peuvent être présumées capables de produire une sensibilisation et sont classées dans la sous-catégorie 1B. La gravité de la réaction peut également être prise en considération. Les données humaines pour la sous-catégorie 1B peuvent inclure : ».

3.4.2.2.3 Modifier le titre pour lire comme suit : « Classification fondée sur les résultats d'essais normalisés sur les animaux (étape 1 de la figure 3.4.1) ».

3.4.2.2.3.1 Modifier le paragraphe et insérer un nouveau tableau 3.4.2 pour lire comme suit :

« 3.4.2.2.3.1 Une substance est classée comme sensibilisant cutané si les résultats d'un essai approprié sur les animaux sont positifs. 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 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.

Tableau 3.4.2 Résultats des essais sur l'animal pour la catégorie 1

Essai	Critères
Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques	Indice de stimulation (IS) ≥ 3
Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode DA	Indice de stimulation (IS) $\geq 1,8$
Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-ELISA	Indice de stimulation (IS) $\geq 1,6$
Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-FCM	Indice de stimulation (IS) $\geq 2,7$
Méthode d'essai sur cobaye avec adjuvant	≥ 30 % réagissent à toute dose d'induction intradermique
Méthode d'essai sur cobaye sans adjuvant	≥ 15 % réagissent à toute dose d'induction locale

3.4.2.2.3.2 Modifier pour lire comme suit (le tableau 3.4.3 actuel demeure inchangé):

« 3.4.2.2.3.2 Les substances caractérisées par un pouvoir sensibilisant fort chez l'animal peuvent être présumées capables de provoquer une sensibilisation significative chez l'homme et sont classées dans la sous-catégorie 1A. La gravité des réactions peut également être prise en considération. Les résultats d'essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1A peuvent inclure des données présentant les valeurs indiquées au tableau 3.4.3 ci-dessous : »

Nota au tableau 3.4.3 Ajouter le nouveau nota suivant sous le tableau 3.4.3 actuel:

« **Nota :** Pour l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-ELISA, les critères de sous-catégorisation (1A : valeur CE1.6 ≤ 6 %, 1B : valeur CE1.6 > 6 %, Maeda et Takeyoshi, 2019, Kobayashi et al., 2020) ont été proposés et validés par l'OCDE, mais aucun critère de sous-catégorisation n'a encore été adopté à l'échelle internationale. Des critères de sous-catégorisation validés peuvent cependant être adoptés par certaines autorités compétentes. Une autorité compétente peut décider des éventuels critères de classement à appliquer à cette méthode d'essai.

Pour la méthode DA et la méthode BrdU-FCM, il n'existe actuellement aucun critère validé et accepté à l'échelle internationale permettant 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. ».

3.4.2.2.3.3 Modifier pour lire comme suit (le tableau 3.4.4 actuel demeure inchangé):

« 3.4.2.2.3.3 Les substances caractérisées par un pouvoir sensibilisant faible à modéré chez l'animal peuvent être présumées capables de provoquer une sensibilisation chez l'homme et sont classées dans la sous-catégorie 1B. La gravité de la réaction peut également être prise en considération. Les résultats des essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1B peuvent inclure des données présentant les valeurs indiquées au tableau 3.4.4 ci-dessous :».

Nota au tableau 3.4.4 Ajouter le nouveau nota suivant sous le tableau 3.4.4 actuel:

« **Nota :** Pour l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, méthode BrdU-ELISA, les critères de sous-catégorisation (1A : valeur CE1.6 ≤ 6 %, 1B : valeur CE1.6 > 6 %, Maeda et Takeyoshi, 2019, Kobayashi et al., 2020) ont été proposés et validés par l'OCDE, mais aucun critère de sous-catégorisation n'a encore été adopté à l'échelle internationale. Des critères de sous-catégorisation validés peuvent cependant être adoptés par certaines autorités compétentes. Une autorité compétente peut décider des éventuels critères de classement à appliquer à cette méthode d'essai.

Pour la méthode DA et la méthode BrdU-FCM, il n'existe actuellement aucun critère validé et accepté à l'échelle internationale permettant 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.».

3.4.2.2.4 Remplacer le titre du 3.4.2.2.4 et les paragraphes 3.4.2.2.4.1 à 3.4.2.2.4.3 actuels (y compris les appels de note de bas de page 3 et 4) par ce qui suit :

« 3.4.2.2.4 Classification fondée sur des méthodes définies (étape 1 ou étape 2 dans la figure 3.4.1)

3.4.2.2.4.1 Les méthodes définies consistent en des combinaisons, fondées sur des règles, de données obtenues à partir d'un ensemble prédéfini de sources d'information différentes (par exemple méthodes *in chemico*, méthodes *in vitro*, propriétés physico-chimiques ou méthodes non fondées sur des essais). Il est reconnu que la plupart des méthodes d'expérimentation non animales ne sont pas en mesure de remplacer entièrement les méthodes *in vivo* pour la plupart des effets visés par la réglementation. Dans ce contexte, les méthodes définies peuvent avantageusement servir à combiner des données afin de classer les substances et les mélanges. Les résultats obtenus avec une méthode définie validée selon des procédures internationales, telles que la Ligne directrice 497 de l'OCDE ou une méthode équivalente, sont concluants pour le classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée s'il est satisfait aux critères de la méthode définie concernée (voir tableau 3.4.7)³. Les données obtenues au moyen d'une méthode définie ne peuvent être utilisées à des fins

de classement que lorsque la substance soumise à l'essai relève du domaine d'application de ladite méthode définie. Les limites supplémentaires décrites dans des publications doivent également être prises en compte.

3.4.2.2.4.2 Lorsque les résultats des méthodes définies se voient attribuer un degré de confiance, par exemple dans la Ligne directrice 497 de l'OCDE, un résultat peu fiable d'une méthode définie à l'étape 1 n'est pas concluant et par conséquent ne peut pas être utilisé seul à des fins de classement, mais peut être pris en compte en combinaison avec d'autres données de l'étape 2.

3.4.2.2.4.3 Un élément de preuve donné utilisé dans le cadre d'une méthode définie ne devrait pas être également utilisé dans un autre cadre.

3.4.2.2.5 *Classification fondée sur des données in chemico/in vitro (étape 1 ou étape 2 dans la figure 3.4.1)*

3.4.2.2.5.1 Les méthodes *in chemico/in vitro* actuellement disponibles portent sur des mécanismes biologiques déterminés conduisant à l'acquisition d'une sensibilisation cutanée, comme décrit, par exemple, dans la publication intitulée « Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation » (voir OCDE, (2014)). Les méthodes d'essai validées selon des procédures internationales et acceptées en tant que méthodes autonomes peuvent être utilisées pour aboutir à un classement à l'étape 1. Une autorité compétente peut décider d'utiliser la méthode décrite à l'annexe III de la Ligne directrice 442C de l'OCDE en tant que méthode autonome pour établir une distinction entre les substances de sous-catégorie 1A et celles qui ne sont pas classées dans cette sous-catégorie (voir 3.4.5.3.5).

3.4.2.2.5.2 Les résultats d'autres méthodes *in chemico/in vitro* non autonomes, validées selon des procédures internationales telles que les Lignes directrices 442C (annexes I et II), 442D et 442E de l'OCDE, sont acceptés comme éléments de preuve supplémentaires et ne doivent être utilisés à l'étape 1 qu'en combinaison avec d'autres types de données obtenues au moyen de méthodes définies. L'utilisation de ces méthodes à l'étape 2 est décrite au 3.4.2.2.7.5.

3.4.2.2.5.3 D'autres méthodes d'essai *in chemico/in vitro* validées et acceptées par certaines autorités compétentes sont décrites au point 3.4.5.3.6.2⁴. Une autorité compétente peut décider quels critères de classement, le cas échéant, doivent être appliqués à ces méthodes d'essai pour conclure au classement.

3.4.2.2.5.4 Les données *in chemico/in vitro* ne peuvent être utilisées à des fins de classement que lorsque la substance soumise à l'essai se situe dans le domaine d'applicabilité de la ou des méthodes d'essai utilisées. Les limites supplémentaires décrites dans des publications doivent également être prises en compte.

3.4.2.2.6 *Classification fondée sur des méthodes non fondées sur des essais (étape 2 de la figure 3.4.1)*

3.4.2.2.6.1 Le classement, y compris la conclusion de non-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. Les méthodes non fondées sur des essais comprennent les modèles informatiques prédisant les relations qualitatives structure-activité (alertes structurelles, SAR) ou les relations quantitatives structure-activité (QSAR), les systèmes experts informatiques et la lecture croisée par analogie ou par catégorie.

3.4.2.2.6.2 La méthode de lecture croisée par analogie ou catégorie doit pouvoir reposer sur des données d'essai suffisamment fiables pour une ou des substances similaires et justifier de la similarité des substances testées et de la substance à classer. Lorsqu'une justification valable de la méthode de lecture croisée est fournie, elle a souvent plus de poids que les méthodes (Q)SAR.

3.4.2.2.6.3 Le classement fondé sur les méthodes (Q)SAR requiert des données suffisantes et la validation du modèle. La validité des modèles informatiques et des prévisions doit être évaluée sur la base de 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.

3.4.2.2.6.4 Pour les conclusions de non-classement reposant sur les méthodes de lecture croisée ou (Q)SAR, l'adéquation et la fiabilité du raisonnement scientifique et des éléments de preuve doivent être bien étayés, ce qui nécessite habituellement l'existence de plusieurs substances négatives présentant une bonne similarité structurelle et physique (en termes de toxicocinétique) avec la substance à classer, ainsi qu'une absence manifeste de substances positives présentant une bonne similarité structurelle et physique avec ladite substance à classer.

3.4.2.2.7 *Classification selon une méthode par étapes (figure 3.4.1)*

3.4.2.2.7.1 Le cas échéant, une méthode d'évaluation des informations par étapes doit être envisagée (figure 3.4.1), sachant que toutes les étapes ainsi que toutes les informations à une même étape peuvent ne pas être pertinentes. Cependant, afin de garantir la cohérence du classement, il est nécessaire d'examiner toutes les informations disponibles et pertinentes de qualité suffisante.

3.4.2.2.7.2 *Étape 1 – Classification fondée sur des données humaines, des données animales normalisées, des méthodes définies ou des méthodes in chemico/in vitro autonomes*

Pour le classement d'une substance, les éléments de preuve de l'étape 1 peuvent comprendre des données provenant de l'une ou de toutes les sources de preuves suivantes. Lorsque les données de l'étape 1 sont incohérentes ou contradictoires, la conclusion est déterminée par une évaluation de la force probante des données :

- a) Études expérimentales chez l'homme (par exemple, test épicutané prédictif, test épicutané chez l'homme par applications répétées (HRIPT), test de maximalisation chez l'homme (HMT) (voir 1.3.2.4.7, les critères aux 3.4.2.2.2.2 a) et 3.4.2.2.2.3 a) et les orientations au 3.4.5.3.2) ;
- b) Études épidémiologiques (par exemple, études de cas-témoins, études prospectives) évaluant la dermatite allergique de contact (voir 1.3.2.4.7, les critères au 3.4.2.2.2.2 b) et c) et 3.4.2.2.2.3 b) et c) et les orientations au 3.4.5.3.2) ;
- c) Cas bien documentés de dermatite allergique de contact (voir les critères aux 3.4.2.2.2.2 b) et 3.4.2.2.2.3 b) et les orientations au 3.4.5.3.2) ;
- d) Études animales appropriées (voir les critères au 3.4.2.2.3 et les orientations au 3.4.5.3.3) ;
- e) Méthodes définies validées selon les procédures internationales (voir 3.4.2.2.4, les orientations au 3.4.5.3.4 et le tableau 3.4.7) ;
- f) Méthodes autonomes *in chemico/in vitro* validées selon les procédures internationales (voir 3.4.2.2.5, les orientations au 3.4.5.3.5 et le tableau 3.4.8).

3.4.2.2.7.3 *Étape 2 – Classification fondée sur des données non concluantes de l'étape 1, des méthodes in chemico/in vitro non autonomes ou des méthodes non fondées sur des essais*

Dans le cas où une conclusion définitive concernant le classement, y compris la sous-catégorisation lorsqu'elle est exigée par une

autorité compétente, ne peut être tirée de l'étape 1, des éléments de preuve supplémentaires doivent être pris en compte dans l'évaluation de la force probante des données de l'étape 2. Ces éléments peuvent comprendre :

- a) Des données obtenues au moyen de méthodes *in chemico*/in vitro non normalisées (voir 3.4.2.2.5 et 3.4.5.3.5) ;
- b) Des données obtenues au moyen de méthodes non fondées sur des essais (voir 3.4.2.2.6) ;

3.4.2.2.7.4 Les éléments de preuve obtenus au moyen de méthodes *in chemico*/in vitro non autonomes et de méthodes non fondées sur des essais ne doivent pas être pris en compte à ce stade si ces données sont déjà utilisées dans une méthode définie au titre du 3.4.2.2.7.2.

3.4.2.2.7.5 Les méthodes *in chemico*/in vitro non normalisées validées selon des procédures internationales et les méthodes non fondées sur des essais (y compris les méthodes de lecture croisée) peuvent être utilisées avec les données non concluantes de l'étape 1 lors d'une évaluation de la force probante des données et doivent être utilisées dans cette deuxième étape car elles ne peuvent généralement pas être utilisées seules (à l'exception des méthodes de lecture croisée de bonne qualité). Toutefois, une autorité compétente peut décider qu'un résultat positif obtenu au moyen de l'une de ces méthodes *in chemico*/in vitro non autonomes peut être utilisé seul pour classer la substance dans la catégorie 1 (voir tableau 3.4.8).

3.4.2.2.7.6 Étape 3 – Classification fondée sur la force probante globale des données, y compris les indicateurs supplémentaires

Si les étapes précédentes ne permettent pas de tirer une conclusion définitive en ce qui concerne le classement, y compris la sous-catégorisation lorsque l'autorité compétente l'exige, il convient de procéder à une évaluation globale de la force probante des données en faisant appel à l'avis d'experts, qui peut porter sur une combinaison de deux ou plusieurs indicateurs de sensibilisation cutanée, comme indiqué ci-après :

- a) Épisodes isolés de dermatite allergique de contact ;
- b) Études épidémiologiques insuffisamment fiables, par exemple lorsque le hasard, les distorsions ou des facteurs de confusion n'ont pas été écartés avec un degré de confiance raisonnable ;
- c) Données provenant d'essais sur animaux réalisés conformément aux lignes directrices existantes, qui ne satisfont pas aux critères décrits au 3.4.2.2.3 établissant un résultat positif mais qui sont suffisamment proches de la limite pour être considérées comme significatives ;
- d) Données obtenues par des méthodes non normalisées.

3.4.2.2.7.7 Lorsque les informations provenant de plusieurs étapes sont incohérentes ou contradictoires au regard du classement établi, les informations de qualité suffisante provenant 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 un classement plus strict que les informations d'une étape supérieure et qu'il y a un risque d'erreur de classement, le classement est alors déterminé par une évaluation globale fondée sur la force probante des données (c'est-à-dire à l'étape 3). Par exemple, après avoir consulté les orientations énoncées au 3.4.5.3 comme il convient, les responsables du classement, préoccupés par le résultat négatif obtenu pour la sensibilisation cutanée dans une étude de Buehler alors qu'il existe un résultat positif clair chez l'homme pour des substances très similaires (par lecture croisée), utiliseront une évaluation globale fondée sur la force probante des données. ».

3.4.2.2.4.4 La paragraphe 3.4.2.2.4.4 actuel « *Urticaire immunologique de contact* », devient la nouvelle section 3.4.2.2.8. Renuméroter les deux alinéas sous ce titre, comme suit :

« 3.4.2.2.8.1 Les substances répondant aux critères de... »

« 3.4.2.2.8.2 Il n'existe pas de modèle animal reconnu... »

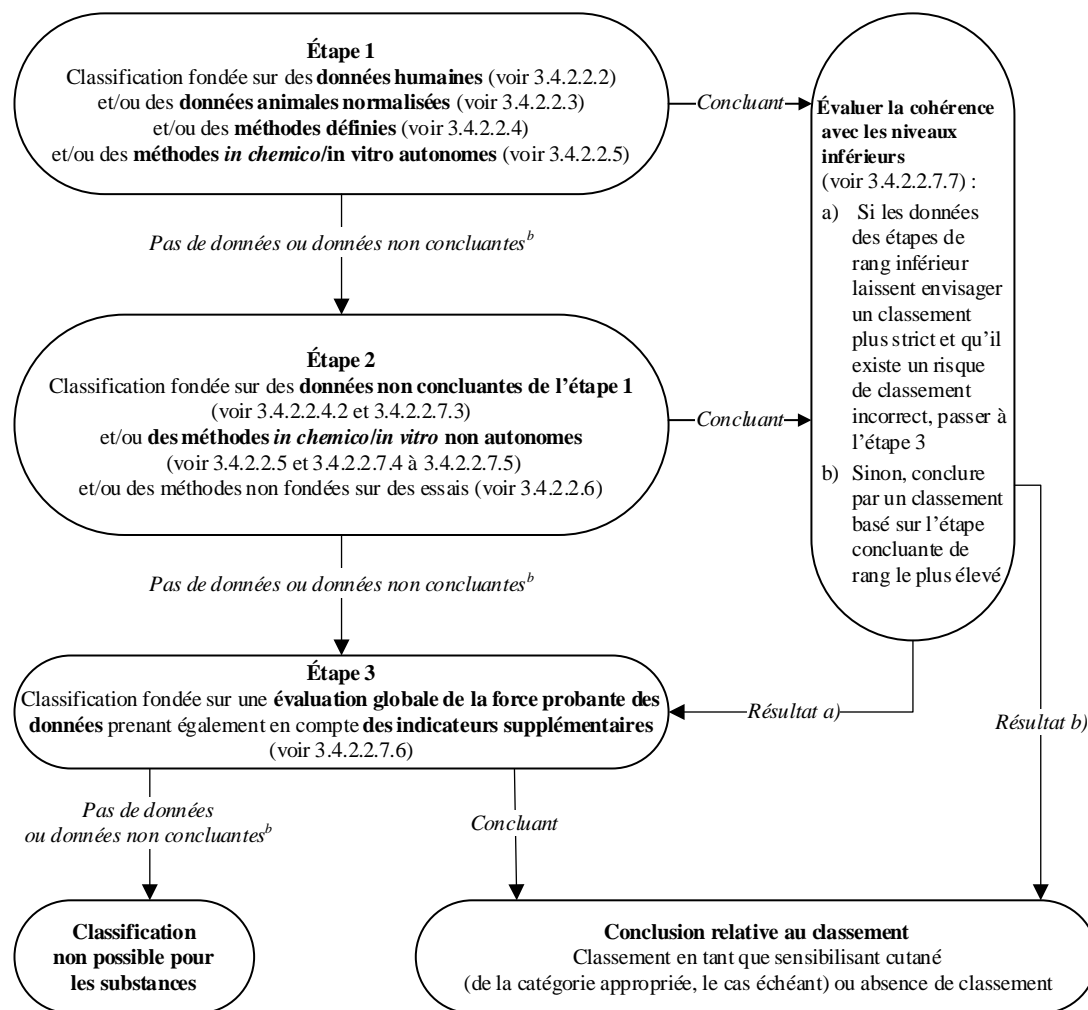
Notes en bas de page 3 et 4 Ajouter les nouvelles notes de bas de page 3 et 4 suivantes en lien avec les paragraphes 3.4.2.2.4.1 (note de bas de page 3) et 3.4.2.2.5.3 (note de bas de page 4) :

« ³ *Des méthodes définies supplémentaires ont été proposées pour la sensibilisation de la peau (OCDE 2017), mais aucun critère de classification n'a encore été convenu au niveau international.* ».

« ⁴ *D'autres méthodes in chemico/in vitro ont été proposées pour la sensibilisation de la peau (voir 3.4.5.3.6.2), mais aucun critère de classification n'a encore été convenu au niveau international.* ».

Figure 3.4.1 Ajouter la nouvelle figure 3.4.1 suivante (et les notes a et b y relatives), après la section 3.4.2.2.8 (ancien 3.4.2.2.4.4),:

Figure 3.4.1
Application de la méthode par étapes pour la sensibilisation de la peau^a



^a Avant d'appliquer cette méthode, il convient de consulter le texte explicatif du 3.4.2.2.7 ainsi que les orientations du 3.4.5.3. Seules des données adéquates et fiables, de qualité suffisante, doivent être utilisées lors de l'application de la méthode par étapes.

- ^b *Les informations peuvent être peu concluantes pour diverses raisons, par exemple :*
- *Les données disponibles peuvent être de qualité insuffisante ou être elles-mêmes insuffisantes ou inadéquates aux fins du classement, par exemple en raison de problèmes de qualité liés à la conception de l'expérience ou à la présentation des résultats ;*
 - *Lorsque les autorités compétentes font usage des sous-catégories de sensibilisation cutanée IA et IB, les données disponibles peuvent ne pas permettre de distinguer la sous-catégorie IA de la sous-catégorie IB. ».*
- 3.4.3.1 Modification sans objet en français.
- 3.4.3.2.6 Modification sans objet en français.
- 3.4.3.2.7 Modification sans objet en français.
- 3.4.4.1 Modifier la dernière phrase du paragraphe pour lire comme suit :
« Le tableau 3.4.6 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».
- 3.4.5 Modifier l'intitulé pour lire comme suit : « **Procédure de décision et orientations** ».
- 3.4.5.1 Modifier le diagramme de décision 3.4.1 comme suit :
Deuxième zone de texte de droite en partant du haut, remplacer « Catégorie 1⁵ » par « Catégorie 1⁷ » ;
Zone de texte en bas à gauche commençant par « Le mélange contient-il... » : remplacer les appels de notes de bas de page « ^{3,4} » par « ^{5,6} » ;
Renommer les notes de bas de page 3, 4 et 5 en 5, 6 et 7 respectivement.
- 3.4.5.2 Modifier le diagramme de décision 3.4.2 comme suit :
Remplacer le texte commençant par « a) Existe-t-il des données... » dans la zone de texte centrale par : « Existe-t-il des preuves que la substance ou le mélange satisfait aux critères des 3.4.2.2.2.2 à 3.4.2.2.2.8 pour les substances et du 3.4.3.1 pour les mélanges ? ».
Deuxième zone de texte à droite en partant du haut, remplacer « Catégorie 1⁶ » par « Catégorie 1⁸ » ;
Zone de texte en bas à gauche, commençant par « Le mélange contient-il... » : remplacer les appels de notes de bas de page « ^{3,4} », par « ^{5,6} » ;
Renommer les notes de bas de page « 3 », « 4 » et « 6 » en « 5 », « 6 » et « 8 » respectivement.
- 3.4.5.3 (nouveau) Ajouter un nouveau paragraphe libellé comme suit :
- 3.4.5.3 Commentaires et observations complémentaires**
- 3.4.5.3.1 *Documents de référence utiles*
- Des informations sur les mécanismes du processus de sensibilisation cutanée sont disponibles dans le document de l'OCDE intitulé « Adverse Outcome Pathway for skin sensitization » (voir OCDE (2014)). Ces informations peuvent être utiles pour comprendre la valeur des méthodes *in chemico* et *in vitro* par rapport aux méthodes *in vivo*.
- 3.4.5.3.2 *Orientations sur l'utilisation des données obtenues sur l'homme*
- 3.4.5.3.2.1 Le classement d'une substance peut être basé sur des données obtenues sur l'homme provenant de diverses sources. Ces sources comprennent des tests épicutanés prédictifs chez l'homme, des études épidémiologiques, des études de cas, des rapports ou des historiques de cas,

des tests épicutanés diagnostiques et des rapports de surveillance médicale, ainsi que des informations provenant de centres antipoison. Ces données peuvent avoir été produites à l'intention des consommateurs, des travailleurs ou la population générale. Lors de l'examen des données obtenues sur l'homme, il convient de tenir compte de la taille, du niveau et de la fréquence d'exposition de la population exposée. Des orientations concernant l'évaluation des données obtenues sur l'homme et les critères du 3.4.2.2.2 sont fournies par certaines autorités compétentes, par exemple le guide de l'ECHA (2017) intitulé « Guidance on the Application of the CLP Criteria » (Application des critères relatifs à la classification, l'étiquetage et l'emballage).

3.4.5.3.2.2 Des données positives issues de tests épicutanés prédictifs (HRIPT ou HMT) réalisés dans le cadre d'études expérimentales et cliniques sur l'homme, faisant apparaître que la substance testée provoque une dermatite allergique de contact, peuvent être utilisées pour classer les substances en ce qui concerne la sensibilisation cutanée. Ces études sont généralement réalisées dans des conditions cliniques contrôlées. En général, plus la taille de la population est importante, plus les résultats de l'étude sont fiables. Les critères d'évaluation de ces données sont fournis aux paragraphes 3.4.2.2.1 et 3.4.2.2.2.

3.4.5.3.2.3 Les données positives issues d'études épidémiologiques bien menées (conformément aux directives CIOMS de l'OMS, 2009) peuvent être utilisées pour classer les substances en ce qui concerne la sensibilisation cutanée. Parmi les exemples d'études épidémiologiques, on peut citer les études de cas-témoins, les études de cohorte, les études transversales ou les études longitudinales. Ces études doivent comporter des échantillons de grande taille et l'exposition à la substance à classer doit être bien établie.

3.4.5.3.2.4 Certaines études épidémiologiques (par exemple les études ou les essais contrôlés randomisés) peuvent comporter des informations issues de tests épicutanés diagnostiques. Le test épicutané diagnostique est considéré par certaines autorités compétentes comme l'archétype du diagnostic de l'allergie de contact chez les patients atteints de dermatite (Johansen et coll., 2015). Il est important de tenir compte du choix du véhicule, de la substance et des concentrations du test épicutané afin de ne pas provoquer de faux négatifs, de faux positifs ou de réactions irritantes ni d'induire une allergie de contact (sensibilisation cutanée). Des données positives provenant d'études expérimentales, cliniques ou diagnostiques chez les humains ou d'épisodes bien établis de dermatite allergique de contact peuvent être utilisées pour classer les substances en ce qui concerne la sensibilisation cutanée, lorsqu'on peut supposer avec une probabilité suffisante que la substance testée était effectivement la cause la plus probable de l'induction de la sensibilisation. Il convient donc d'établir qu'il existe au moins une probabilité générale que le ou les patients concernés aient été précédemment exposés à la substance. Par ailleurs, un résultat négatif de ces essais ne suffit pas à établir que la substance testée ne doit pas être classée comme sensibilisant cutané.

3.4.5.3.2.5 Les données humaines qui ne sont pas produites dans le cadre d'expériences contrôlées avec des volontaires aux fins du classement des dangers (par exemple, les études de cas, les rapports de cas et les histoires de cas, ainsi que les informations des centres antipoison) peuvent être utilisées avec prudence. Il convient de prendre en considération la fréquence des cas, les propriétés inhérentes des substances, ainsi que des facteurs tels que la situation d'exposition, la biodisponibilité, la prédisposition individuelle, la réactivité croisée et les mesures préventives prises.

3.4.5.3.2.6 Il convient d'accorder une attention particulière aux données humaines négatives, car les informations complètes sur la relation dose-effet ne sont généralement pas disponibles. Par exemple, un résultat négatif dans un HRIPT ou un HMT à une faible concentration ne permet pas de conclure que

la substance n'a pas de propriétés de sensibilisation cutanée, car un tel effet à une concentration plus élevée ne peut être exclu. En outre, les données humaines négatives ne doivent pas nécessairement être utilisées pour annuler les résultats positifs d'études animales ou de méthodes définies, mais peuvent être utilisées dans le cadre d'une évaluation de la force probante des données. Pour les données animales et humaines, il convient de tenir compte de l'incidence du véhicule (par exemple, Wright et coll., 2001, et Kligman, 1966).

3.4.5.3.2.7 Par exemple, les résultats négatifs de substances mises à l'essai dans un test épicutané prédictif à une dose par surface de peau (DSP) inférieure à 500 µg/cm² impliquent qu'un classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée pourrait ne pas être nécessaire. Cependant, le classement dans la sous-catégorie 1A ou 1B ne peut être exclu, car la concentration testée n'était pas assez élevée pour exclure ces possibilités. Il en va de même pour les résultats d'essais pour lesquels on ne sait pas si la concentration testée correspondait à une DSP inférieure à 500 µg/cm². Les résultats négatifs des substances testées à une DSP supérieure ou égale à 500 µg/cm² suggèrent que le classement pourrait ne pas être nécessaire. Toutefois, si le classement dans la sous-catégorie 1A peut être exclu, le classement dans la sous-catégorie 1B ne peut pas l'être, car une concentration d'essai plus élevée aurait pu entraîner un résultat positif. Cependant, un résultat négatif à une concentration de 100 % peut justifier qu'on ne classe pas (sur la base de ce test).. En revanche, des résultats négatifs à de faibles concentrations peuvent être informatifs pour les mélanges contenant la substance à des concentrations semblables ou inférieures.

3.4.5.3.3 *Orientations pour l'utilisation de données animales normalisées*

3.4.5.3.3.1 Les essais les plus couramment utilisés pour les essais de sensibilisation cutanée chez les animaux sont l'essai sur les ganglions lymphatiques locaux (ELGL, lignes directrices de l'OCDE 429, 442A et 442B), le test de maximisation chez le cobaye (GPMT, ligne directrice 406 de l'OCDE) et le test de Buehler (ligne directrice 406 de l'OCDE). Lors de l'évaluation de la qualité de l'étude, il convient de tenir compte, le cas échéant, de la souche de souris et de cobaye utilisée, du nombre, de l'âge et du sexe des animaux, ainsi que des conditions d'essai (par exemple, préparation du site de l'essai épicutané, sélection de la dose, préparation chimique, témoins positifs et négatifs).

3.4.5.3.3.2 Les lignes directrices de l'OCDE pour l'ELGL comprennent un essai avec marquage radioactif (ligne directrice 429) et des variantes non radioactives (lignes directrices 442A et 442B ; ELGL:DA, ELGL:BrdU-ELISA, et ELGL:BrdU-FCM). Dans ces essais, les substances sont considérées comme sensibilisantes si l'augmentation de la valeur moyenne de l'indice de stimulation (IS, qui mesure la prolifération de lymphocytes dans les ganglions lymphatiques) dans les groupes traités par rapport aux groupes témoins traités avec le véhicule dépasse une valeur critique prédéfinie qui varie selon le type d'ELGL (par exemple, IS ≥ 3 pour l'ELGL radioactif, IS ≥ 1,6 pour l'ELGL:BrdU-ELISA). Pour les sensibilisants, la sous-catégorisation est effectuée sur la base de la concentration efficace (CE) provoquant une augmentation de l'IS correspondant exactement à l'ampleur critique (par exemple, la CE3 selon la ligne directrice 429 de l'OCDE est la concentration entraînant exactement le triplement de l'IS moyen du groupe par rapport au groupe témoin).

3.4.5.3.3.3 Les lignes directrices de l'OCDE pour les différentes variantes de l'ELGL spécifient qu'un essai préliminaire doit être effectué pour déterminer la concentration la plus élevée à tester. Si un tel essai n'a pas été réalisé et que l'ELGL a été effectué avec une concentration d'essai < 100 %, il convient de justifier (par exemple, sur la base de la solubilité ou de la toxicité locale ou systémique, voir les lignes directrices 429, 442A et 442B de l'OCDE) que la concentration d'essai la plus élevée représente la concentration

maximale utilisable. Dans le cas contraire, la fiabilité d'un résultat négatif doit être mise en doute.

3.4.5.3.3.4 Les valeurs de la CE sont normalement obtenues par interpolation entre des concentrations d'essai adjacentes, c'est-à-dire entre la concentration d'essai la plus élevée provoquant un IS inférieur à la valeur critique et la concentration d'essai la plus faible provoquant un IS supérieur à la valeur critique. Il faut cependant être prudent lorsque la valeur de la CE est inférieure à la plus faible concentration d'essai utilisée et ne peut donc être estimée que par extrapolation, ce qui crée une incertitude supplémentaire. Dans certains cas, l'IS à la concentration d'essai la plus élevée n'est que légèrement inférieur à la valeur critique, ce qui pose la question de l'extrapolation vers le haut (à moins que la concentration maximale utilisable n'ait été appliquée). Ces questions et d'autres concernant la fiabilité des résultats de l'ELGL sont abordées plus en détail dans Ryan et al. (2007) et dans l'annexe 3 de la série sur les essais et évaluations n° 336 de l'OCDE (document d'appui à la ligne directrice 497 de l'OCDE), qui fournit également une base de données soigneusement organisée de valeurs CE3 pour l'ELGL de la ligne directrice 429.

3.4.5.3.3.5 D'autres limites ont été identifiées pour les ELGL radioactifs et non radioactifs. Par exemple, les substances contenant certains groupes fonctionnels peuvent nuire à la précision de l'essai. Ces contraintes, ainsi que l'éventualité de résultats positifs limites, sont décrites dans les lignes directrices 429, 442A et 442B de l'OCDE. La variabilité des valeurs de la CE pour une même substance peut également avoir pour origine le véhicule utilisé. Par exemple, on a mis en évidence une sous-estimation de la puissance (c'est-à-dire des valeurs de la CE3 plus élevées) avec des véhicules principalement aqueux ou du propylène glycol (voir Jowsey (2008)).

3.4.5.3.3.6 En ce qui concerne la ligne directrice 406 de l'OCDE, la concentration du produit chimique mis à l'essai utilisée pour chaque exposition inductrice doit être bien tolérée par l'organisme et correspondre à la dose maximale entraînant une irritation cutanée légère à modérée. La concentration utilisée pour l'exposition déclenchante doit être la concentration maximale non irritante. Un résultat positif dans un essai sur cobayes, pour au moins un des deux instants d'observation, est défini comme un score supérieur à zéro selon l'échelle de cotation applicable, telle que l'échelle de Magnusson et Kligman pour la ligne directrice 406 de l'OCDE. Un score de 0,5, qui est parfois signalé, est donc également considéré comme un résultat positif.

3.4.5.3.4 *Orientations pour l'utilisation des méthodes définies*

Les méthodes définies validées selon les procédures internationales et décrites dans la ligne directrice 497 de l'OCDE sont caractérisées pour le degré de confiance qui peut être attribué à leurs prédictions sur la base du domaine d'applicabilité de chacune des sources d'information utilisées et de la procédure d'interprétation des données appliquée (voir tableau 3.4.6). D'autres méthodes définies à l'étude mais non encore validées selon les procédures internationales et décrites dans le document d'orientation 256 de l'OCDE selon les critères convenus au niveau international en ce qui concerne la présentation des comptes rendus (document d'orientation 255 de l'OCDE) peuvent être acceptées par certaines autorités compétentes.

3.4.5.3.5 *Orientations pour l'utilisation de méthodes in chemico/in vitro non autonomes*

Certaines méthodes *in chemico/in vitro* telles que celles rapportées dans les lignes directrices de l'OCDE 442C, 442D et 442E, en raison de leur traitement limité des mécanismes de sensibilisation, ne peuvent être utilisées seules pour conclure à un classement dans la catégorie 1 ou à une absence de classement selon les critères définis dans le tableau 3.4.8, et des données supplémentaires

sont nécessaires pour le classement dans la catégorie 2. De plus, bien que certaines de ces méthodes fournissent des informations quantitatives, celles-ci ne peuvent pas être utilisées pour la sous-catégorisation dans les sous-catégories 1A et 1B car les critères n'ont pas été validés selon une procédure internationale. Néanmoins, de telles informations quantitatives peuvent être acceptées aux fins de la sous-catégorisation par une autorité compétente lorsqu'elles sont utilisées pour évaluer la force probante des données à l'étape 2. Cela est également conforme à la Ligne directrice 442E, selon laquelle, « *En fonction du cadre réglementaire applicable, des résultats positifs avec ces méthodes peuvent être considérés comme suffisants à eux seuls pour classer un produit chimique dans la catégorie 1 du SGH* ». Par conséquent, le SGH permet également à une autorité compétente de décider qu'un résultat positif obtenu avec l'une de ces méthodes *in chemico/in vitro* non autonomes peut à lui seul permettre de classer un produit chimique dans la catégorie 1 et que l'essai cinétique de liaison directe sur la réactivité peptidique (kDPRA) de la Ligne directrice 442C (annexe III) peut être utilisé pour déterminer le classement ou non dans la sous-catégorie 1A.

3.4.5.3.6 *Orientations pour l'utilisation de données non normalisées*

3.4.5.3.6.1 Les méthodes *in chemico/in vitro* validées mais non encore adoptées, telles que celles mentionnées au 3.4.5.3.6.2, ainsi que les méthodes d'essai *in vivo* qui ne sont pas conformes aux lignes directrices internationalement reconnues pour la détermination des sensibilisants cutanés ou l'évaluation de leur pouvoir de sensibilisation de la peau, peuvent fournir des éléments de preuve supplémentaires lorsqu'elles sont utilisées dans le cadre d'une évaluation globale de la force probante des données (c'est-à-dire à l'étape 3).

3.4.5.3.6.2 Une liste non exhaustive d'autres méthodes d'essai *in chemico/in vitro* validées, acceptées par certaines autorités compétentes mais non adoptées en qualité de lignes directrices de l'OCDE, est fournie ci-dessous. Une autorité compétente peut décider quels critères de classement, le cas échéant, doivent être appliqués pour ces méthodes d'essai :

- a) Le test d'activation par détection rapide d'allergènes génomiques (GARDpotency) est un test *in vitro* fondé sur la transcriptomique et portant sur le troisième événement clé de la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables pour la sensibilisation cutanée (activation des cellules dendritiques), similaire au test GARDskin mais utilisant une signature génétique différente qui permet de sous-catégoriser les sensibilisateurs cutanés (Gradin et coll., 2020 ; Zeller et coll., 2017 ; Corsini et coll., 2021) ;
- b) Le test SENS-IS est une méthode génomique appliquée à un épiderme humain reconstitué (RhE) (Cottrez et coll., 2015 ; Cottrez et coll., 2016) ;
- c) Le test de sensibilisation épidermique EpisensA est basé sur la mesure de la régulation positive de quatre gènes dans un épiderme humain reconstitué (RhE) pour discriminer les sensibilisateurs des non-sensibilisateurs (Saito et coll., 2017).

3.4.5.3.7 *Orientations sur l'évaluation de la force probante des données aux fins du classement des substances et des mélanges en ce qui concerne la sensibilisation cutanée*

3.4.5.3.7.1 Il peut arriver que les résultats de méthodes fondées ou non sur des essais soient disponibles mais divergent en ce qui concerne le classement. Dans ces situations, la démarche séquentielle appliquée au classement en ce qui concerne la sensibilisation cutanée nécessite une évaluation fondée sur la force probante des données conformément aux principes énoncés dans les sections 1.3.2.4.2 et 1.3.2.4.9 sur la qualité des données d'essai et la force

probante des données, respectivement. En outre, on trouvera ci-dessous des orientations spéciales pour les évaluations fondées sur la force probante des données dans le cas de la sensibilisation cutanée. Ces orientations peuvent être suivies lorsque les principes généraux ne permettent pas d'aboutir à une conclusion sur le classement. Il convient de noter que les résultats obtenus chez l'homme et l'animal pour une substance à de faibles concentrations peuvent malgré tout être instructifs pour le classement d'un mélange contenant cette substance à des concentrations similaires ou inférieures.

3.4.5.3.7.2 Compatibilité mutuelle des résultats d'études

3.4.5.3.7.2.1 Dans les cas où les résultats se contredisent (par exemple, non classé par opposition à catégorie 1, sous-catégorie 1A ou 1B ; sous-catégorie 1A par opposition à sous-catégorie 1B), une évaluation fondée sur la force probante des données devient nécessaire. Toutefois, on peut également se trouver face à des situations moins évidentes, par exemple lorsque certaines études suggèrent le non-classement de la substance ou son classement dans la sous-catégorie 1B, mais qu'il ne peut être exclu qu'un régime de dosage différent aurait donné lieu à un classement plus strict. Par exemple, un résultat HMT négatif à une dose par surface de peau de $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ne permet pas d'exclure qu'un résultat positif aurait pu être obtenu à, par exemple, $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (sous-catégorie 1A) ou $700 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (sous-catégorie 1B). Il en va de même pour les résultats ELGL obtenus à partir d'essais qui n'ont pas été réalisés en utilisant la concentration d'essai la plus élevée possible (voir la ligne directrice 429 de l'OCDE pour plus de détails).

3.4.5.3.7.2.2 Dans les cas ambigus suivants, les résultats d'étude obtenus pour les substances et mélanges ne seraient pas en désaccord avec un autre résultat indiquant un classement plus strict :

- a) Un résultat de non-classement obtenu à une concentration d'essai inférieure n'exclut pas la possibilité d'un classement dans la sous-catégorie 1B à une concentration d'essai supérieure. Par conséquent, un résultat de non-classement obtenu à une faible concentration est compatible avec d'autres résultats de non-classement, ou avec un résultat indiquant un classement dans la catégorie 1 et la sous-catégorie 1B, à la suite d'essais réalisés à des concentrations plus élevées ;
- b) Un résultat de non-classement à une concentration d'essai très faible n'exclut même pas un éventuel classement dans la sous-catégorie 1A résultant d'un essai à une concentration plus élevée. Par conséquent, un résultat de non-classement obtenu à une concentration d'essai très faible est compatible avec tous les résultats de classement possibles (c'est-à-dire non classé, catégorie 1, sous-catégorie 1A ou 1B) obtenus à des concentrations d'essai plus élevées ;
- c) Un résultat indiquant un classement dans la sous-catégorie 1B à une concentration d'essai supérieure n'exclut pas un résultat indiquant un classement dans la sous-catégorie 1A à une concentration inférieure. Par conséquent, un classement dans la sous-catégorie 1B à une concentration d'essai élevée est compatible avec d'autres résultats indiquant un classement dans la sous-catégorie 1B, voire dans la sous-catégorie 1A, obtenus à des concentrations d'essai plus faibles.

3.4.5.3.7.2.3 Si au moins un résultat d'étude non ambigu permet la sous-catégorisation d'une substance ou d'un mélange et que tous les autres résultats d'étude ne sont pas incompatibles avec cette décision (voir ci-dessus), alors la substance ou le mélange peut être classé(e) dans une sous-catégorie. Par exemple, si tous les résultats indiquent un classement dans la même sous-catégorie (c'est-à-dire la sous-catégorie 1A ou 1B), ou si au moins une étude permet la sous-catégorisation (c'est-à-dire le classement dans la sous-catégorie 1A ou 1B) et que toutes les autres études donnent lieu à un classement dans la

catégorie 1 sans sous-catégorisation, alors la substance ou le mélange peut être classé(e) dans la sous-catégorie concernée.

3.4.5.3.7.3 Considérations relatives à la force probante des données dans l'optique de l'attribution d'un poids plus élevé à un résultat d'étude particulier

3.4.5.3.7.3.1 Les organismes de classement ou les autorités compétentes peuvent adopter différentes approches pour évaluer les résultats des études, en fonction du niveau de jugement d'expert (voir 1.3.2.4.8) requis pour effectuer une évaluation fondée sur la force probante des données. Les autorités compétentes peuvent préciser l'approche qu'elles privilégient dans leurs propres documents d'orientation. Par exemple :

- a) Adopter une approche de précaution, en donnant plus de poids aux études aboutissant au classement le plus strict ;
- b) Accorder davantage de poids aux données obtenues sur l'homme qu'aux données obtenues sur les animaux ou sans essais ;
- c) Accorder davantage de poids à certaines données obtenues sur les animaux (par exemple, les données ELGL) qu'à d'autres données obtenues sur les animaux (par exemple, les données issues du test de Buehler).

3.4.5.3.7.3.2 Souvent, plusieurs résultats (de même type ou de type différent) doivent être pris en compte dans l'évaluation de la force probante des données. Il n'y a pas de règles généralement reconnues pour cette situation ; cependant, différentes solutions sont possibles pour intégrer plusieurs résultats du même type, par exemple :

- a) Adopter une approche de précaution selon laquelle le résultat de classement le plus strict de toutes les études de qualité suffisante est choisi comme résultat de classement final ;
- b) Calculer la moyenne des descripteurs de dose obtenus (par exemple, les valeurs CE3 de l'ELGL) ou des résultats de classement (non-classement, catégorie, 1, 1A, 1B). Ces approches sont examinées en détail dans l'annexe 3 (sur les données ELGL) et l'annexe 4 (sur les données HMT/HRIPT) de la série sur les essais et évaluations No. 336 de l'OCDE (document d'appui à la ligne directrice 497 de l'OCDE).

Tableau 3.4.7 : Critères pour les méthodes définies

Catégorie	Ligne directrice 497 de l'OCDE sur les méthodes définies en ce qui concerne la sensibilisation de la peau Méthode définie « 2 sur 3 » (2o3)	Ligne directrice 497 de l'OCDE sur les méthodes définies en ce qui concerne la sensibilisation de la peau Méthode définie de stratégie d'essai intégrée ITSv1 et méthode définie de stratégie d'essai intégrée ITSv2
	<p>2o3 Méthode définie de détermination des risques de sensibilisation cutanée, fondée sur des essais <i>in chemico</i> (événement clé 1 – essai de réactivité peptidique directe (KE1-DPRA)) et <i>in vitro</i> (événement clé 2 – annexe IA des Ligne directrice 442D de l'OCDE, événement clé 3 – essai d'activation de la lignée cellulaire humaine (KE3-h-CLAT))</p> <p>Des essais sont effectués pour deux événements clés et, si ces essais donnent des résultats cohérents, le produit chimique est classé comme sensibilisant ou non sensibilisant. Si les deux premiers essais donnent des résultats discordants, on procède à l'essai concernant l'événement clé restant. Le résultat global est basé sur les deux résultats concordants en tenant compte de la confiance dans les prédictions obtenues, comme décrit dans la Ligne directrice.</p>	<p>ITSv1 Méthode définie fondée sur des données <i>in chemico</i> (KE1-DPRA) ou <i>in vitro</i> (KE3-h-CLAT), ou sur des prédictions <i>in silico</i> (Derek Nexus)</p> <p>ITSv2 Méthode définie fondée sur des données <i>in chemico</i> (KE1-DPRA) ou <i>in vitro</i> (KE3-h-CLAT), ou sur des prédictions <i>in silico</i> (OECD QSAR Toolbox)</p> <p>Les résultats quantitatifs des essais h-CLAT et DPRA sont convertis en un indice allant de 0 à 3. Pour la prédiction <i>in silico</i> (Derek ou test QSAR ToolBox de l'OCDE), un résultat positif se voit attribuer un indice de 1 ; un résultat négatif se voit attribuer un indice de 0. Une fois que ces indices ont été évalués, un indice total de la batterie allant de 0 à 7, calculé en additionnant les scores individuels, est utilisé pour prédire la capacité de sensibilisation (détermination du danger ; catégorie 1 du SGH ou non-classification) et l'activité sensibilisante (catégories 1A ou 1B du SGH ou non-classification).</p>
1	2 prédictions positives sur 3 ou 3 sur 3	Indice total de la batterie ≥ 2
1A	Sans objet	Indice total de la batterie 6-7
1B	Sans objet	Indice total de la batterie 2-5
Substance non classée	2 prédictions négatives sur 3 ou 3 sur 3	Indice total de la batterie < 2

Tableau 3.4.8 : Critères pour les différentes méthodes *in chemico/in vitro*

Catégorie	Ligne directrice 442C de l'OCDE			Ligne directrice 442D de l'OCDE		Ligne directrice 442E de l'OCDE			
	Ligne directrice fondée sur les événements clés pour les essais de sensibilisation cutanée <i>in chemico</i> portant sur l'événement clé relatif à l'établissement d'une liaison covalente avec les protéines, dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables			Ligne directrice fondée sur les événements clés <i>in vitro</i> portant sur l'événement clé relatif à l'activation des kératinocytes dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables Méthodes d'essai ARE-Nrf2 luciférase		Tests de sensibilisation cutanée <i>in vitro</i> portant sur l'événement clé relatif à l'activation des cellules dendritiques dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables			
	Méthode décrite à l'annexe I	Méthode décrite à l'annexe II	Méthode décrite à l'annexe III	Méthode décrite à l'annexe 1A ^a	Méthode décrite à l'annexe 1B	Méthode décrite à l'annexe I	Méthode décrite à l'annexe II Test d'activation	Méthode décrite à l'annexe III	Méthode décrite à l'annexe IV
	Essai de liaison directe sur la réactivité peptidique (DPRA) ^a	Essai de réactivité à des dérivés d'acides aminés (ADRA) ^a	Essai cinétique de liaison directe sur la réactivité peptidique (kDPRA) ^b		Lusens ^a	Test d'activation de la lignée cellulaire humaine (h-CLAT) ^a	de la lignée cellulaire U937 ^a	Interleukine-8 luciférase (IL-8 Luc) ^a	Détection génomique rapide des allergènes pour l'évaluation des sensibilisants cutanés ^a
	Méthodes : méthodes <i>in chemico</i> utilisant le processus d'hapténisation en quantifiant la réactivité des produits chimiques testés vis-à-vis de peptides synthétiques modèles contenant de la lysine ou de la cystéine (DPRA et kDPRA) ou vis-à-vis de dérivés d'acides aminés synthétiques modèles contenant de la N-(2-(1-naphtyl) acétyl)-L-cystéine (NAC) ou de l'α-N-(2-(1-naphtyl) acétyl)-L-lysine (NAL) (ADRA). Les critères sont fondés sur la moyenne du pourcentage de déplétion des peptides de cystéine et de lysine (DPRA), les taux cinétiques de déplétion de la cystéine (kDPRA) et la valeur moyenne du pourcentage de déplétion de la NAC et de la NAL (ADRA). Des modèles de prédiction fondés sur la valeur de déplétion en pourcentage de la cystéine ou de la NAC uniquement, dans le cas où le peptide de lysine ou la NAL n'ayant pas réagi ne peut pas être mesuré de manière fiable, peuvent être appliqués pour la DPRA et l'ADRA.			Méthodes : méthodes cellulaires utilisant le processus d'activation des kératinocytes, en évaluant, à l'aide de la luciférase, l'activation des gènes dépendant de l'élément de réaction antioxydant (ARE) causée par le facteur de transcription Nrf2 (nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) après exposition des cellules au produit chimique testé. La viabilité cellulaire est mesurée quantitativement en parallèle par conversion enzymatique du colorant bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium (MTT). Les critères reposent sur l'induction du gène de la luciférase au-dessus d'un seuil donné, quantifié à des concentrations subtoxiques. Les critères doivent être remplis dans 2 répétitions sur 2 ou dans 2 répétitions sur 3.		Méthodes : méthodes cellulaires utilisant le processus d'activation des monocytes ou des cellules dendritiques, soit en quantifiant la modification de l'expression d'un ou plusieurs marqueurs de surface cellulaire (par exemple, le groupe de différenciation 54 (CD54), le groupe de différenciation 86 (CD86)), soit la modification de l'expression de l'IL-8, soit les schémas transcriptionnels d'une signature génomique de biomarqueur spécifique du point final, après exposition des cellules au produit chimique testé. Les critères doivent être respectés dans 2 répétitions sur 2 ou dans au moins 2 répétitions sur 3 pour les méthodes d'essai décrites aux annexes I, II et III ou dans 3 répétitions biologiques valides pour la méthode d'essai décrite à l'annexe IV.			

Tableau 3.4.8 : Critères pour les différentes méthodes *in chemico/in vitro* (suite)

Catégorie	Ligne directrice 442C de l'OCDE			Ligne directrice 442D de l'OCDE		Ligne directrice 442E de l'OCDE			
	Ligne directrice fondée sur les événements clés pour les essais de sensibilisation cutanée <i>in chemico</i> portant sur l'événement clé relatif à l'établissement d'une liaison covalente avec les protéines, dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables			Ligne directrice fondée sur les événements clés pour les essais de sensibilisation cutanée <i>in vitro</i> portant sur l'événement clé relatif à l'activation des kératinocytes dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables Méthodes d'essai ARE-Nrf2 luciférase		Tests de sensibilisation cutanée <i>in vitro</i> portant sur l'événement clé relatif à l'activation des cellules dendritiques dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables			
	Méthode décrite à l'annexe I	Méthode décrite à l'annexe II	Méthode décrite à l'annexe III	Méthode décrite à l'annexe IA ^a	Méthode décrite à l'annexe IB	Méthode décrite à l'annexe I	Méthode décrite à l'annexe II	Méthode décrite à l'annexe III	Méthode décrite à l'annexe IV
	Essai de liaison directe sur la réactivité peptidique (DPRA) ^a	Essai de réactivité à des dérivés d'acides aminés (ADRA) ^a	Essai cinétique de liaison directe sur la réactivité peptidique (kDPRA) ^b		Lusens ^a	Test d'activation de la lignée cellulaire humaine (h-CLAT) ^a	Test d'activation de la lignée cellulaire U937 ^a	Interleukine-8 luciférase (IL-8 Luc) ^a	Détection génomique rapide des allergènes pour l'évaluation des sensibilisants cutanés ^a
1	Déplétion moyenne en cystéine/lysine > 6,38 % ou Déplétion moyenne en cystéine >13,89 %	Déplétion moyenne en NAC et en NAL ≥4,9 % ou Déplétion moyenne en NAC ≥5,6 %	Sans objet	Les quatre conditions suivantes sont toutes remplies dans 2 répétitions sur 2 ou dans les mêmes 2 répétitions sur 3 : 1. Imax ≥1,5 fois et statistiquement significativement différent du témoin solvant 2. Viabilité cellulaire >70 % à la concentration la plus faible, accompagnée d'une induction de l'activité de la luciférase ≥1,5 fois 3. La valeur EC _{1,5} <1 000 µM (ou <200 µg/mL pour les produits chimiques d'essai dont le poids moléculaire n'est pas défini) 4. Augmentation globale apparente et dépendant de la dose de l'induction de la luciférase	Les conditions suivantes sont toutes remplies en 2 de 2 ou dans les mêmes 2 de 3 répétitions : 1. Une induction de la luciférase 1,5 fois par rapport au témoin solvant est observée dans au moins 2 concentrations testées consécutives non cytotoxiques (viabilité cellulaire ≥70 %) 2. Au moins trois concentrations testées doivent être non cytotoxiques (et viabilité cellulaire ≥70 %)	Au moins une des conditions suivantes est remplie dans 2 sur 2 ou au moins 2 sur 3 séries indépendantes : L'intensité de fluorescence relative du CD86 est égale ou supérieure à 150 % à toute concentration testée (et viabilité cellulaire 50 %) ou l'intensité de fluorescence relative du CD54 est égale ou supérieure à 200 % à toute concentration testée (et viabilité cellulaire ≥ 50 %)	La condition suivante est remplie dans 2 de 2 ou au moins 2 de 3 séries indépendantes : L'indice de stimulation du CD86 est égal ou supérieur à 150 % et/ou une interférence est observée	L'induction de l'activité normalisée de la luciférase reflétant l'activité du promoteur de l'interleukine-8 (Ind-IL8LA) est égale ou supérieure à 1,4 et la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de Ind-IL8LA est égale ou supérieure à 1,0 dans au moins 2 des 4 séries indépendantes au maximum.	Valeur de décision moyenne ≥0

Tableau 3.4.8 : Critères pour les différentes méthodes *in chemico/in vitro* (suite)

Catégorie	Ligne directrice 442C de l'OCDE			Ligne directrice 442D de l'OCDE		Ligne directrice 442E de l'OCDE			
	Ligne directrice fondée sur les événements clés pour les essais de sensibilisation cutanée <i>in chemico</i> portant sur l'événement clé relatif à l'établissement d'une liaison covalente avec les protéines, dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables			Ligne directrice fondée sur les événements clés pour les essais de sensibilisation cutanée <i>in vitro</i> portant sur l'événement clé relatif à l'activation des kératinocytes dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables Méthodes d'essai ARE-Nrf2 luciférase		Tests de sensibilisation cutanée <i>in vitro</i> portant sur l'événement clé relatif à l'activation des cellules dendritiques dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables			
	Méthode décrite à l'annexe I	Méthode décrite à l'annexe II	Méthode décrite à l'annexe III	Méthode décrite à l'annexe 1A ^a	Méthode décrite à l'annexe 1B	Méthode décrite à l'annexe I	Méthode décrite à l'annexe II	Méthode décrite à l'annexe III	Méthode décrite à l'annexe IV
	Essai de liaison directe sur la réactivité peptidique (DPRA) ^a	Essai de réactivité à des dérivés d'acides aminés (ADRA) ^a	Essai cinétique de liaison directe sur la réactivité peptidique (kDPRA) ^b		Lusens ^a	Test d'activation de la lignée cellulaire humaine (h-CLAT) ^a	Test d'activation de la lignée cellulaire U937 ^a	Interleukine-8 luciférase (IL-8 Luc) ^a	Détection génomique rapide des allergènes pour l'évaluation des sensibilisants cutanés ^a
1A	Sans objet		log kmax ≥ -2,0	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
1B	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
Substance non classée	Déplétion moyenne en cystéine/lysine ≤ 6,38 % ou Déplétion moyenne en cystéine ≤ 13,89 %	Déplétion moyenne en NAC et en NAL < 4,9 % ou Déplétion moyenne en NAC < 5,6 %	Sans objet	Au moins une des conditions de la catégorie 1 n'est pas remplie	Au moins une des conditions de la catégorie 1 n'est pas remplie	Aucune des conditions de la catégorie 1 n'est remplie	Indice de stimulation du CD86 < 150 % à toutes les concentrations non cytotoxiques (viabilité cellulaire ≥ 70 %) et aucune interférence n'est observée	Ind-IL8LA < 1,4 et/ou limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de Ind-IL8LA < 1,0 dans au moins 3 sur un maximum de 4 essais indépendants	Valeur de décision moyenne < 0

».

^a Les données ne peuvent pas être utilisées seules pour conclure au classement dans la catégorie 1 ou au non-classement dans la catégorie 1, mais pourraient être utilisées pour conclure au classement dans la catégorie 1 à l'étape 2 en fonction de la décision de l'autorité compétente dans son cadre réglementaire.

^b Une autorité compétente peut décider que les données peuvent être utilisées de manière autonome pour conclure au classement dans la sous-catégorie 1A. »

À la fin du chapitre 3.4, ajouter la liste de références suivante :

« _____

* *Références :*

Corsini E, Clewell R, Cotgreave I, Eskes C, Kopp-Schneider A, Westmoreland C, Alves PM, Navas JM, Piersma A. 2021. ESAC opinion on the scientific validity of the GARDskin and GARDpotency test methods. Asturiol Bofill D, Casati S, and Viegas Barroso JF eds, Publications Office of the European Union, Luxembourg. ISBN 978-92-76-40345-6. Doi:10.2760/626728, JRC125963.

Cottrez F, Boitel E, Auriault C, Aeby P, Groux H. Genes specifically modulated in sensitized skins allow the detection of sensitizers in a reconstructed human skin model. Development of the SENS-IS assay. *Toxicol in Vitro*. 2015 Jun; 29 (4):787-802. Doi: 10.1016/j.tiv.2015.02.012.

Cottrez F, Boitel E, Ourlin JC, Peiffer JL, Fabre I, Henaoui IS, Mari B, Vallauri A, Paquet A, Barbry P, Auriault C, Aeby P, Groux H. SENS-IS, a 3D reconstituted epidermis based model for quantifying chemical sensitization potency: Reproducibility and predictivity results from an inter-laboratory study. *Toxicol in Vitro* 2016 Apr; 32:248-60. Doi: 10.1016/j.tiv.2016.01.007.

ECHA.2017. Guidance on the application of the CLP criteria – Guidance to regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 5.0, July 2017.

Gradin R, Johansson A, Forreryd A, Aaltonen E, Jerre A, Larne O, Mattson U, Johansson H. 2020. The GARDpotency assay for potency-associated subclassification of chemical skin sensitizers – Rationale, method development, and ring trial results of predictive performance and reproducibility. *Toxicol. Sci.* 176 (2):423-432. Doi: 10.1093/toxsci/kfaa068.

Johansson H, Lindstedt M, Albrekt AS, Borrebaeck CA. 2011. A genomic biomarker signature can predict skin sensitizers using a cell-based in vitro alternative to animal tests. *BMC Genomics* 12:399. Doi: 10.1186/1471-2164-12-399.

Johansson H, Rydnert F, Kühnl J, Schepky A, Borrebaeck C, Lindstedt M. 2014. Genomic allergen rapid detection in-house validation – A proof of concept. *Toxicol. Sci.* 139 (2): 362- 370. Doi: 10.1093/toxsci/kfu046.

Johansson H, Gradin R, Forreryd A, Agemark M, Zeller K, Johansson A, Larne O, van Vliet E, Borrebaeck C, Lindstedt M. 2017. Evaluation of the GARD assay in a blind Cosmetics Europe study. *ALTEX* 34(4):515-523. Doi: 10.14573/altex.1701121.

Jowsey IR, Clapp CJ, Safford B, Gibbons BT, Basketter DA. (2008). The impact of vehicle on the relative potency of skin-sensitizing chemicals in the local lymph node assay. *Cutan Ocul Toxicol*: 27 (2) ; 67-75. Doi: 10.1080/15569520801904655.

Kligman AM. 1966. The identification of contact allergens by human assay: II. Factors influencing the induction and measurement of allergic contact dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 47 (5), 375-392. Doi: 10.1038/jid.1966.159.

Kobayashi T., Maeda Y., Kondo H., Takeyoshi M. (2020) Applicability of the proposed GHS subcategorization criterion for LLNA:BrdU-ELISA (OECD TG442B) to the CBA/J strain mouse. *Journal of Applied Toxicology*. 40(10):1435-1439.

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

OECD. 2014. The adverse outcome pathway for skin sensitisation initiated by covalent binding to proteins, OECD Series on Testing and Assessment No. 168. OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264221444-en>.

OECD (2017), Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches and Individual Information Sources to be Used within Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Skin Sensitisation, OECD Series on Testing and Assessment, No. 256, OECD Publishing, Paris. Doi.org/10.1787/9789264279285 en.

Ryan CA et al. (2007): Extrapolating local lymph node assay EC3 values to estimate relative sensitizing potency. *Cutan Ocul Toxicol* 26(2), 135-45.

Saito K, Takenouchi O, Nukada Y, Miyazawa M, Sakaguchi H. 2017. An in vitro skin sensitization assay termed EpiSensA for broad sets of chemicals including lipophilic chemicals and pre/pro-haptens. *Toxicol in Vitro*. 2017 Apr, 40:11-25. Doi: 10.1016/j.tiv.2016.12.005.

Wright ZM, Basketter PA, Blaikie L, Cooper KJ, Warbrick EV, Dearman RJ, Kimber I. 2001. Vehicle effects on skin sensitizing potency of four chemicals: Assessment using the local lymph node assay. *Int J Cosmet Sci*. 2001 Apr. 23 (2):75-83. Doi: 10.1046/j.1467-2494.2001.00066.x.

Zeller KS, Forreryd A, Lindberg T, Gradin R, Chawade A, Lindstedt M. 2017. The GARD platform for potency assessment of skin sensitizing chemicals. *ALTEX* 34 (4):539-559. Doi: 10.14573/altex.1701101. ».

Chapitre 3.5

- 3.5.3.2.4 Modification sans objet en français.
- 3.5.4 Modifier la dernière phrase du paragraphe pour lire comme suit : « Le tableau 3.5.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».
- 3.5.5.1.1 Dans le diagramme de décision 3.5.1, dans les deuxième et troisième zones de texte, remplacer « sur le poids respectif de toutes les données disponibles » par « sur une évaluation de la force probante des données ».

Chapitre 3.6

- 3.6.3.2.4 Modification sans objet en français.
- 3.6.4 Modifier la dernière phrase du paragraphe pour lire comme suit : « Le tableau 3.6.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».
- 3.6.5.1 Dans le diagramme de décision 3.6.1, dans les deuxième et troisième zones de texte du diagramme, remplacer « sur le poids respectif de toutes les données disponibles » par « sur une évaluation de la force probante des données ».
- 3.6.5.3.2 Dans la troisième phrase remplacer « L'analyse reposant sur le poids de la preuve » par « L'évaluation de la force probante des données ».
- 3.6.5.3.2.1 Dans la dernière phrase remplacer « l'évaluation du poids de la preuve » par « l'évaluation de la force probante des données ».

Chapitre 3.7

- 3.7.2.2.1 Modification sans objet en français.
- 3.7.2.3.1 Modification sans objet en français.
- 3.7.2.4.1 Dans la quatrième phrase, remplacer « qui pondérera les résultats en utilisant » par « et une évaluation de la force probante des données fondés sur ».
- 3.7.3.2.4 Modification sans objet en français.
- 3.7.4 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 3.7.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».
- 3.7.5.1.1 Dans le diagramme de décision 3.7.1, dans les deuxième et troisième zones de texte du diagramme, remplacer « sur le poids respectif de toutes les données disponibles » par « sur une évaluation de la force probante des données ».

Chapitre 3.8

Tableau 3.8.1, Note a Remplacer « la démarche fondée sur le poids respectif des données » par « l'évaluation de la force probante des données » dans la deuxième phrase.

La modification à la note b du tableau est sans objet en français.

3.8.2.1.10.1 Remplacer « la pondération des données » par « l'évaluation de la force probante des données ».

3.8.2.2.1 d) Modification sans objet en français.

3.8.3.2 Modification sans objet en français.

3.8.3.3.6 Modification(s) sans objet en français.

3.8.3.3.7 Modification(s) sans objet en français.

3.8.4.1 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 3.8.3 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

3.8.5.1 Dans le diagramme de décision 3.8.1, dans les quatrième et cinquième zones de texte du diagramme, remplacer « sur le poids respectif de toutes les données disponibles » par « sur une évaluation de la force probante des données » et, dans la sixième zone de texte, remplacer « sur le poids respectif des données disponibles » par « sur une évaluation de la force probante des données ».

Chapitre 3.9

3.9.2.9.8 Dans la deuxième phrase remplacer « la démarche fondée sur le poids respectif des données » par « l'évaluation de la force probante des données ».

3.9.2.10.1 À la fin du paragraphe, remplacer « la pondération des données » par « l'évaluation de la force probante des données ».

3.9.3.2 Modification sans objet en français.

3.9.3.3.6 Modification sans objet en français.

3.9.3.3.7 Modification sans objet en français.

3.9.4 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 3.9.4 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

3.9.5.1 Dans le diagramme de décision 3.9.1, dans les quatrième et cinquième zones de texte du diagramme, remplacer « sur le poids respectif de toutes les données disponibles » par « sur une évaluation de la force probante des données ».

Chapitre 3.10

3.10.3.2.6 Modification sans objet en français.

3.10.4.1 Modifier la dernière phrase du paragraphe pour lire comme suit : « Le tableau 3.10.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 4.1

4.1.2.5 Dans l'avant dernière phrase, remplacer « appliquer une démarche fondée sur le poids de l'évidence » par « procéder à une évaluation de la force probante des données »

- 4.1.3.4.6 Modification sans objet en français.
- 4.1.4 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 4.1.6 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Chapitre 4.2

- 4.2.3 Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Le tableau 4.2.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés dans cette classe de danger d'après les critères exposés dans le présent chapitre. ».

Annexe 3

Section 1

- A3.1.2.3 Modifier la dernière phrase pour lire comme suit :
- « Ainsi, par exemple, H300 + H310 + H330 indique que le texte qui doit figurer sur l'étiquette est **“Mortel en cas d'ingestion, par contact cutané ou par inhalation”**. ».
- A3.1.2.4 Modifier la dernière phrase pour lire comme suit :
- « De même, lorsqu'une mention de danger combinée est autorisée pour deux ou plus de deux mentions de danger (voir A3.1.2.5), l'autorité compétente peut prescrire si la mention de danger combinée ou les mentions individuelles correspondantes doivent figurer sur l'étiquette, ou laisser le choix sur ce point au fabricant/fournisseur. ».
- A3.1.2.5 (nouveau) Ajouter le nouveau paragraphe ci-après avant le tableau A3.1.1 actuel :
- « A3.1.2.5 En complément de l'utilisation des combinaisons figurant dans le tableau A3.1.2, il est également permis de combiner plusieurs mentions de danger pour la santé de gravité équivalente si, par exemple, l'espace sur l'étiquette est insuffisant. Les mentions de danger combinées doivent indiquer clairement tous les dangers, seules les répétitions peuvent être supprimées. Les mentions peuvent être combinées en utilisant la conjonction “et”, des signes de ponctuation supplémentaires et en changeant la casse de la première lettre du mot au début d'une mention. Par exemple, les mentions H317 “Peut provoquer une allergie cutanée” + H340 “Peut induire des anomalies génétiques” + H350 “Peut provoquer le cancer” peuvent être combinées, car elles concernent toutes des dangers pour la santé de catégorie 1 (et constituent donc bien des mentions de danger pour la santé de gravité équivalente) et comportent des répétitions (elles commencent par “peut provoquer” ou “peut induire”, qui ont le même sens). Ces déclarations peuvent être combinées sous la forme “Peut provoquer une allergie cutanée, des anomalies génétiques et le cancer”. L'autorité compétente peut restreindre les types de combinaisons autorisées afin de garantir la compréhensibilité des mentions combinées (par exemple, limiter le nombre de mentions de danger qui peuvent être combinées). ».

Tableau A3.1.2

Ajouter la note « a » suivante sous le tableau A3.1.2 :

« ^a Les autorités compétentes peuvent choisir la ou les mentions de danger applicables en fonction des catégories de danger (2/2A ou 2A/2B) qu'elles ont adoptées pour la classe de danger lésions oculaires graves/irritation oculaire. ».

H317, colonne (3)

Modification sans objet en français.

H334, colonne (3)

Modification sans objet en français.

H315 + H333 (nouveau)

Insérer la nouvelle rubrique suivante après « H303 + H313 + H333 » :

H315 + H319	Provoque une irritation de la peau et une sévère irritation des yeux ^a	Corrosion cutanée/irritation cutanée (chapitre 3.2) et lésions oculaires graves/irritation oculaire (chapitre 3.3)	2 (peau) + 2/2A (yeux)
-------------------	--	--	------------------------

H315 + H320

Dans la colonne (2) ajouter une référence à la note « ^a » à la fin de la mention de danger comme suit: « Provoque une irritation de la peau et des yeux ^a ».

Dans la colonne (4), remplacer « 2 (peau)/2B (yeux) » par « 2 (peau) + 2B (yeux) ».

Section 2

A3.2.2.4 Ajouter un nouveau paragraphe ainsi libellé :

« A3.2.2.4 Lorsqu'un code de conseil de prudence est placé entre crochets [...], cela veut dire que le conseil de prudence ne convient pas toujours et ne doit être utilisé que dans certains cas. Les conditions de son utilisation, qui précisent quand le texte doit être appliqué, sont données dans la colonne (5) des tableaux. ».

A3.2.4.4 Modifier pour lire comme suit :

« Lorsqu'un certain texte est placé entre crochets [...] dans un conseil de prudence, cela veut dire qu'il ne convient pas toujours et ne devrait être utilisé que dans certains cas. Les conditions de son utilisation, qui précisent quand le texte devrait être employé, sont données dans la colonne (5) des tableaux. Par exemple, le conseil P264 se lit comme suit : “**Se laver les mains [et ...] soigneusement après manipulation.**”. Ce conseil est assorti de la condition d'utilisation suivante : “– *Le texte entre crochets doit être utilisé lorsque le fabriquant/fournisseur ou l'autorité compétente précise que d'autres parties du corps doivent être lavées après manipulation.*”. L'application de la condition relative à l'utilisation devrait être interprétée comme suit : si des informations supplémentaires sont fournies, précisant quelle(s) autre(s) partie(s) du corps doi(ven)t être lavée(s) après manipulation, le texte entre crochets doit alors être utilisé, suivi du nom de la ou des partie(s) du corps concernée(s). Toutefois, s'il n'est pas nécessaire de préciser les autres parties du corps, le texte entre crochets ne devrait pas être employé et le conseil de prudence devrait se lire comme suit : “**Se laver les mains soigneusement après manipulation.**” ».

A3.2.5.2.2 Ajouter le texte suivant après la première phrase :

« Les conseils de prudence peuvent être combinés en utilisant la conjonction “et”, des signes de ponctuation supplémentaires et en changeant la casse de la première lettre du mot au début d'une mention. Par exemple : P302 + P335 + P334 “**EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : Enlever avec précaution les particules déposées sur la peau et rincer à l'eau fraîche [ou poser une compresse humide]**” ».

Tableau A3.2.2**P233**

Insérer la ligne suivante sous celle applicable à « Toxicité aiguë, inhalation (chapitre 3.1) » :

		Sensibilisation respiratoire (chapitre 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	---	-----------	--

(Note du secrétariat : la condition relative à l'utilisation (colonne 5) actuelle reste applicable et inchangée par rapport à la toxicité aiguë par inhalation, mais ne s'applique pas à la nouvelle ligne relative à la sensibilisation respiratoire)

Dans la colonne (5), pour les classes de danger « Toxicité pour certains organes cibles, exposition unique ; Irritation des voies respiratoires », et « Toxicité pour certains organes cibles, exposition unique ; Effets narcotiques », ajouter la condition suivante relative à l'utilisation :

« – Si le produit chimique est volatile et risque de créer une atmosphère dangereuse. ».

P260

Insérer la ligne suivante sous celle applicable à la toxicité aiguë par inhalation (chapitre 3.1) :

		Sensibilisation respiratoire (chapitre 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	---	-----------	--

Dans la colonne (5), appliquer la condition d'utilisation suivante aux classes de danger : « Toxicité aiguë, inhalation », « sensibilisation respiratoire », « Toxicité pour certains organes cibles, exposition unique », et « Toxicité pour certains organes cibles, exposition répétée » :

« Il revient au fabricant/fournisseur ou à l'autorité compétente de préciser l'état physique ou les états physiques applicable(s). »

P261

Supprimer la ligne applicable à la sensibilisation respiratoire, catégories 1, 1A, 1B.

P262, colonne (4)

Ajouter « 3 » après « 1, 2 »

P264 et P270, colonne (4)

Pour la classe de danger « Toxicité aiguë, cutanée » ajouter « 3 » après « 1, 2 »

P271

Dans la colonne (2). Modifier le conseil de prudence pour lire comme suit : « **Utiliser seulement en plein air ou avec une ventilation suffisante.** » ;

Insérer la ligne suivante sous celle applicable à la toxicité aiguë par inhalation (chapitre 3.1) :

		Sensibilisation respiratoire (chapitre 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	---	-----------	--

Dans la colonne (5) ajouter la condition d'utilisation suivante pour toutes les classes de danger (y compris celle relative à la sensibilisation respiratoire) :

« Il revient au fabricant/fournisseur de préciser, sur la fiche de données de sécurité et dans toutes les instructions de sécurité supplémentaires fournies aux consommateurs, quel type de ventilation conviendrait à une utilisation sûre. ».

P280

Insérer la ligne suivante sous celle applicable à l'irritation oculaire (chapitre 3.3):

		Sensibilisation respiratoire (chapitre 3.4)	1, 1A, 1B	« – Préciser gants/vêtements de protection. Il revient au fabricant/ fournisseur ou à l'autorité compétente de préciser davantage le type d'équipement, le cas échéant. ».
--	--	---	-----------	--

P284

Dans la colonne (2), supprimer les crochets autour du texte du conseil de prudence

Dans la colonne (5). Modifier la condition relative à l'utilisation pour lire comme suit :

« Il revient au fabricant/fournisseur de préciser, sur la fiche de données de sécurité, quel type de ventilation conviendrait à une utilisation sûre, et de joindre au produit chimique, au point d'utilisation, des informations supplémentaires qui précisent quel type d'équipement respiratoire pourrait également être nécessaire. ».

Tableau A3.2.3**P302 + P335 + P334, colonne (2)**

Modifier le texte pour lire comme suit : « **EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : Enlever avec précaution les particules déposées sur la peau et rincer à l'eau fraîche [ou poser une compresse humide].** ».

Tableau A3.2.4**P403**

Insérer la ligne suivante sous celle applicable à la toxicité aiguë par inhalation (chapitre 3.1) :

		Sensibilisation respiratoire (chapitre 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	---	-----------	--

Dans la colonne (5), appliquer la condition relative à l'utilisation suivante pour les classes de danger « Toxicité aiguë, inhalation », « Toxicité pour certains organes cibles, exposition unique ; Irritation des voies respiratoires » et « Toxicité pour certains organes cibles, exposition unique ; Effets narcotiques »:

« – Si le produit chimique est volatil et risque de créer une atmosphère dangereuse. » ;

Section 3**Tableaux relatifs aux gaz inflammables (chapitre 2.2)**

Supprimer le nota sous les tableaux pour les gaz pyrophoriques et les gaz chimiquement instables

Tableau relatif aux matières solides pyrophoriques (chapitre 2.10), catégorie 1, colonne « Intervention », conseil de prudence P302 + P335 + P334

Modifier pour lire comme suit :

« P302 + P335 + P334

EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : Enlever avec précaution les particules déposées sur la peau et rincer à l'eau fraîche ou poser une compresse humide. ».

Tableau relatif à la « Toxicité aiguë – par contact cutané (chapitre 3.1) », catégorie 3, colonne « Prévention »

Ajouter les rubriques suivantes :

« P262

Éviter tout contact avec les yeux, la peau ou les vêtements.

P264

Se laver les mains [et...] soigneusement après manipulation.

– Le texte entre crochets doit être utilisé lorsque le fabricant/fournisseur ou l'autorité compétente précise que d'autres parties du corps doivent être lavées après manipulation.

P270

Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit. ».

Tableau des conseils de prudence relatifs à la « Toxicité aiguë - par inhalation (chapitre 3.1) », catégories 1 et 2, colonne « Prévention »

Modifier pour lire comme suit :

« P260

Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.

Il revient au fabricant/fournisseur ou à l'autorité compétente de préciser l'état physique ou les états physiques applicable(s).

P271

Utiliser seulement en plein air ou avec une ventilation suffisante.

Il revient au fabricant/fournisseur de préciser, sur la fiche de données de sécurité et dans toutes instructions de sécurité supplémentaire fournie aux consommateurs, quel type de ventilation conviendrait à une utilisation sûre.

P284

Lorsque la ventilation du local est insuffisante, porter un équipement de protection respiratoire.

Il revient au fabricant/fournisseur de préciser, sur la fiche de données de sécurité, quel type de ventilation conviendrait à une utilisation sûre, et de joindre au produit chimique, au point d'utilisation, des informations supplémentaires qui précisent quel type d'équipement respiratoire pourrait également être nécessaire. ».

Tableau des conseils de prudence concernant la classe de danger « Toxicité aiguë - par inhalation (chapitre 3.1) », catégories 3 et 4, colonne « Prévention », conseil de prudence P271

Modifier pour lire comme suit :

« P271

Utiliser seulement en plein air ou avec une ventilation suffisante.

Il revient au fabricant/fournisseur de préciser, sur la fiche de données de sécurité et dans toutes les instructions de sécurité supplémentaires fournies aux consommateurs, quel type de ventilation conviendrait à une utilisation sûre. ».

Tableau relatif à la sensibilisation respiratoire (chapitre 3.4)

Modification sans objet en français.

Tableau des conseils de prudence concernant la classe de danger « Sensibilisation respiratoire (chapitre 3.4) », catégories 1, 1A, 1B

Colonne « Prévention », modifier pour lire comme suit :

« P233

Maintenir le récipient fermé de manière étanche.

P260

Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.

Il revient au fabricant/fournisseur ou à l'autorité compétente de préciser l'état physique ou les états physiques applicable(s).

P271

Utiliser seulement en plein air ou avec une ventilation suffisante.

Il revient au fabricant/fournisseur de préciser, sur la fiche de données de sécurité et dans toutes les instructions de sécurité supplémentaires fournies aux consommateurs, quel type de ventilation conviendrait à une utilisation sûre.

P280

Porter des gants/des vêtements de protection.

Il revient au fabricant/fournisseur ou à l'autorité compétente de préciser davantage le type d'équipement, le cas échéant.

P284

Lorsque la ventilation du local est insuffisante, porter un équipement de protection respiratoire.

Il revient au fabricant/fournisseur de préciser, sur la fiche de données de sécurité, quel type de ventilation conviendrait à une utilisation sûre, et de joindre au produit chimique, au point d'utilisation, des informations supplémentaires qui précisent quel type d'équipement respiratoire pourrait également être nécessaire. ».

Colonne « Stockage », ajouter le conseil de prudence suivant :

« P403

Stocker dans un endroit bien ventilé. ».

Tableaux relatifs à la sensibilisation respiratoire et à la sensibilisation cutanée (chapitre 3.4)

Modification sans objet en français.

Tableau des conseils de prudence concernant la classe de danger « Toxicité pour certains organes cibles (exposition unique) (chapitre 3.8) », catégories 1 et 2, colonne « Prévention », conseil de prudence P260

Remplacer « de préciser les conditions applicables » par « de préciser l'état physique ou les états physiques applicable(s). »

Tableau des conseils de prudence concernant la classe de danger « Toxicité pour certains organes cibles (exposition unique) (chapitre 3.8) », catégorie 3, colonne « Prévention », conseil de prudence P271

Modifier pour lire comme suit :

« P271

Utiliser seulement en plein air ou avec une ventilation suffisante.

Il revient au fabricant/fournisseur de préciser, sur la fiche de données de sécurité et dans toutes les instructions de sécurité supplémentaires fournies aux consommateurs, quel type de ventilation conviendrait à une utilisation sûre. ».

Tableau des conseils de prudence concernant la classe de danger « Toxicité pour certains organes cibles (expositions répétées) (chapitre 3.9) », catégories 1 et 2, colonne « Prévention », conseil de prudence P260

Remplacer « de préciser les conditions applicables » par « de préciser l'état physique ou les états physiques applicable(s). ».

Annexe 9

- A9.4.3.5.1 Dans la deuxième phrase, remplacer « par une approche fondée sur le “poids de la preuve” » par « au moyen d’une évaluation de la force probante des données »
- A9.4.3.6 Dans la quatrième phrase, remplacer « en appliquant une démarche reposant sur le poids de la preuve » par « en évaluant la force probante des données ».
- A9.5.4.1 Dans la deuxième phrase, remplacer « selon une approche de type “poids de la preuve” » par « au moyen d’une évaluation de la force probante des données ».
- A9.7.1.1 Remplacer l’avant-dernière phrase (« Cette section ne considère pas ... ou à la bioaccumulation ») par la suivante : « Cette section ne considère pas l’anion associé (par exemple, CN-) au composé métallique, qui peut être toxique. ».
- A9.7.1.1.1 (nouveau) Ajouter un nouveau paragraphe libellé comme suit :
- « A9.7.1.1.1 Les composés organométalliques (tels que le méthyl mercure ou le tributylétain,...) et les sels organométalliques peuvent également être préoccupants du fait qu’ils peuvent présenter des dangers liés à la persistance ou à la bioaccumulation dans le cas où ils ne se dissocient pas ou ne se dissolvent pas rapidement dans l’eau. À moins qu’ils ne forment une source importante pour l’ion métallique (par dissociation ou dégradation, ou les deux), les groupes fonctionnels organiques et les composants inorganiques devraient être évalués un par un (OCDE, 2015). Ils ne sont donc pas abordés ici et devraient être classés conformément aux dispositions générales de la section 4. En revanche, les composés métalliques qui contiennent un composant organique, mais qui se dissocient ou se dissolvent facilement dans l’eau sous forme d’ion métallique, devraient être traités de la même manière que les composés métalliques et classés conformément aux dispositions de la présente annexe (comme par exemple l’acétate de zinc). ».
- A9.7.1.6 Dans la deuxième phrase, remplacer le texte entre parenthèses par le texte suivant : « (séparation ou spéciation chimique dans une forme non soluble et donc non biodisponible). ».
- Modifier la fin de la troisième phrase pour lire : « ...sous l’angle de la toxicité à long terme (toxicité chronique). ».
- A9.7.1.8 Dans la première phrase, remplacer « pour produire une toxicité au niveau de la CL(E)₅₀, » par « pour produire une toxicité au niveau de la valeur de référence écotoxicologique (VRE), à savoir la VRE de toxicité aiguë (CL(E)₅₀) ou la VRE de toxicité chronique (NOEC/ECx), ».
- A9.7.1.9 Modifier la phrase d’introduction pour lire comme suit :
- « La présente section traite des métaux et des composés métalliques. Pour savoir comment l’appliquer aux composés organométalliques et aux sels organométalliques, voir A9.7.1.1.1. Dans le contexte de ce document guide, les métaux et composés métalliques sont caractérisés comme suit : ».
- A9.7.2.1.1 Ajouter les nouveaux paragraphes suivants :
- « A9.7.2.1.1.1 Les données écotoxicologiques des composés inorganiques solubles sont utilisées et combinées pour obtenir la valeur de référence écotoxicologique pour la toxicité aiguë et la toxicité chronique de l’ion métallique dissous (VRE ou VRE_{ion}). L’écotoxicité des composés métalliques inorganiques solubles dépend des propriétés physiques et chimiques du milieu, indépendamment de l’espèce métallique libérée initialement dans l’environnement.
- A9.7.2.1.1.2 Quand on analyse des données écotoxicologiques et qu’on en tire des VRE, le principe général du “poids de la preuve” est également applicable aux métaux (voir section A9.3.4).

A9.7.2.1.1.3 Les données écotoxicologiques sélectionnées devraient être évaluées sous l'angle de leur adéquation. On entend ici par adéquation aussi bien la fiabilité (qualité inhérente d'un essai découlant de la méthode d'essai et de la manière dont le déroulement et les résultats de l'essai sont décrits) que la pertinence (mesure dans laquelle un essai est utilisable pour obtenir une valeur de référence écotoxicologique) des données écotoxicologiques disponibles (voir sections A9.2.6 et A9.3.6).

- a) En ce qui concerne la fiabilité, on tient compte de considérations propres aux métaux, en l'occurrence de la description de certains paramètres abiotiques dans les conditions d'essai, qui permettent de connaître la concentration en métal biodisponible et la concentration en ions métalliques libres :
 - i) Description des conditions d'essai physiques : outre les paramètres généraux (O_2 , T° , pH, etc.), il est recommandé de mesurer les paramètres abiotiques tels que le carbone organique dissous (COD), la dureté et l'alcalinité de l'eau, qui déterminent la spéciation, et donc la biodisponibilité des métaux ;
 - ii) Description des moyens et méthodes d'essai : pour calculer la concentration en ions métalliques libres à l'aide de modèles de spéciation, il est recommandé d'utiliser les concentrations d'ions et de cations majeurs dissous (aluminium, fer, magnésium et calcium, par exemple) ;
 - iii) Relation concentration-effet ; hormèse : on observe parfois une augmentation des résultats de croissance ou de reproduction à de faibles doses de métal qui dépassent les valeurs de référence ; on parle alors d'hormèse. Cela peut se produire en particulier avec les principaux oligo-éléments tels que le fer, le zinc et le cuivre, mais aussi avec une grande variété de substances non essentielles. Dans les cas de ce type, les effets positifs ne devraient pas être pris en compte dans la dérivation des VRE de toxicité aiguë, et surtout des VRE de toxicité chronique. Il est recommandé d'utiliser d'autres modèles que le modèle classique dose-effet selon la loi log-logistique pour ajuster la courbe dose-effet, ainsi que de prendre en considération l'adéquation du régime/de l'exposition de référence. Compte tenu des besoins essentiels en matière de nutrition, la prudence s'impose en ce qui concerne l'extrapolation de la courbe dose-effet (pour obtenir une VRE de toxicité aiguë ou chronique, par exemple) en dessous de la plus petite concentration testée.
- b) En ce qui concerne la pertinence, il convient de s'interroger sur la pertinence de la substance d'essai et de tenir compte de l'accoutumance/l'adaptation :
 - i) Pertinence de la substance d'essai : afin d'obtenir les VRE de toxicité aiguë et de toxicité chronique, il est recommandé d'avoir recours à des essais réalisés avec des sels métalliques solubles. L'écotoxicité adaptée de l'exposition aux composés métalliques organiques ne devrait pas être prise en compte ;
 - ii) Accoutumance/adaptation : s'agissant des métaux essentiels, le milieu de culture devrait contenir une concentration minimale ne causant pas de carence pour l'espèce testée. Cela est particulièrement vrai en ce qui concerne les organismes qu'on utilise pour les essais de toxicité chronique, dans lesquels la marge entre l'essentialité et la toxicité peut être étroite. Il est par conséquent nécessaire d'indiquer avec précision le niveau des métaux essentiels dans les conditions de culture. ».

A9.7.2.1.2.1 Ajouter le texte suivant à la fin du paragraphe actuel :

« Aux fins de la classification des métaux et des composés métalliques, on réalise des essais de transformation/dissolution sur une plage de pH (voir A10.2.3.2). Si l'on a la preuve que la toxicité en milieu aquatique du métal dissous dépend du pH, les données de transformation/dissolution et de toxicité aquatique sont comparées à un pH similaire ; en l'absence de cette preuve, on ne peut pas distribuer la toxicité aquatique en fonction du pH. La toxicité aquatique la plus élevée observée est alors comparée aux données de transformation/dissolution obtenues au pH qui produit la transformation et la dissolution maximales. ».

A9.7.2.1.2.2 À la fin du paragraphe, supprimer « ou peuvent être coûteuses à obtenir ».

A9.7.2.1.2.3 Dans la deuxième phrase, remplacer « (Tipping, 1994) » par « (Tipping, 1994 ; Tipping et al., 2011) ».

Modifier les troisième et quatrième phrases comme suit :

« On peut aussi recourir au *Biotic Ligand Model* (BLM), qui permet de calculer la concentration d'ions métalliques responsable de l'effet toxique au niveau de l'organisme, lequel peut être affecté par la concentration de COD, le pH et les concentrations d'ions concurrents tels que le calcium et le magnésium. Les modèles de ce type peuvent être étudiés pour mieux comprendre l'effet de la composition du milieu d'essai sur la toxicité des métaux. Le modèle BLM n'a pour le moment été validé que pour un nombre limité de métaux, d'organismes et d'effets (Santore et Di Toro, 1999 ; Garman et al., 2020). ».

Ajouter le texte suivant à la fin du paragraphe :

« Dans le cas où le modèle BLM correspondant au métal visé est disponible et couvre une gamme de pH appropriée, on peut effectuer une comparaison des données de toxicité aquatique en utilisant toute la base de données des effets pour différents pH de référence pertinents pour les données de transformation/dissolution. ».

A9.7.2.2.2 Remplacer la dernière phrase par la suivante : « Au cas où l'on ne dispose que de ce type d'information, et si les données de solubilité ne permettent pas de déterminer le degré de solubilité et l'équilibre, il est fortement recommandé de produire des données de solubilité au moyen du protocole de transformation/dissolution (annexe 10). ».

A9.7.2.2.3 et A9.7.2.2.4 Remplacer le texte actuel par le texte suivant :

« A9.7.2.2.3 Essai préliminaire d'évaluation de la solubilité des composés métalliques

En l'absence de données de solubilité pour les composés métalliques, il convient de réaliser un essai préliminaire d'évaluation de la solubilité en suivant les explications données à l'annexe 10 pour le protocole de transformation/dissolution. L'essai préliminaire est effectué durant 24 h à un taux de charge élevé (100 mg/l) et en maintenant une agitation rapide et vigoureuse. Il a pour but :

- a) De mettre en évidence les composés métalliques qui subissent soit une dissolution, soit une transformation rapide telle que leur potentiel d'écotoxicité est indissociable des formes solubles et qu'ils peuvent donc être classés sur la base de la concentration d'ions dissous ;
- b) De vérifier la dépendance au pH de la dissolution, en préparation de l'essai complet de transformation/dissolution. Lorsque l'essai préliminaire permet d'obtenir des données à différents pH, l'essai complet devrait être réalisé au minimum au pH qui produit la plus grande solubilité. En l'absence de données pour la gamme complète de pH, il y a lieu de vérifier si la solubilité maximale a été obtenue en s'appuyant sur des modèles thermodynamiques de spéciation

convenables ou sur d'autres méthodes appropriées (voir A9.7.2.1.2.3). En l'absence de données ou de modèles appropriés, il est fortement recommandé de produire des données de solubilité couvrant toute la gamme de pH. Il convient de noter que l'essai préliminaire ne doit être utilisé que pour les composés métalliques. Pour les métaux, il convient de réaliser l'essai d'évaluation de la solubilité des métaux et des composés métalliques (voir A9.7.2.2.4).

A9.7.2.2.4 Essai d'évaluation de la solubilité des métaux et des composés métalliques

A9.7.2.2.4.1 Cet essai devrait être réalisé au minimum au pH⁶ qui produit la plus grande concentration d'ions métalliques dissous dans la solution. Le pH peut être sélectionné sur la base des mêmes recommandations que celles formulées pour l'essai préliminaire.

A9.7.2.2.4.2 À partir des données de l'essai, il est possible de déterminer la concentration d'ions métalliques dans la solution au bout de 7 jours pour chacune des trois charges (à savoir 1 mg/l pour la charge "faible", 10 mg/l pour la charge "moyenne" et 100 mg/l pour la charge "élevée") utilisées au cours de l'essai. Si l'essai a pour but d'évaluer le danger à long terme (toxicité chronique) de la substance, les charges⁷ devraient être de 0,01 mg/l, 0,1 mg/l ou 1 mg/l selon le taux de transformation, et la durée de l'essai devrait être portée à 28 jours. ».

Ajouter les nouvelles notes de bas de page 6 et 7, comme suit :

«⁶ Le protocole de transformation/dissolution prévoit une plage de pH de 6 à 8,5 pour l'essai sur 7 jours et de 5,5 à 8,5 pour l'essai sur 28 jours. Compte tenu de la difficulté à réaliser des essais de transformation/dissolution avec un pH à 5,5, l'OCDE n'a validé l'essai que dans la gamme de pH de 6 à 8. ».

«⁷ Il peut s'avérer difficile en pratique d'appliquer dans chaque cas des taux de charge inférieurs à 1 mg/l. Les essais de transformation/dissolution à des taux de charge plus faibles sont en principe à privilégier, mais il est souvent impossible techniquement de les réaliser. La longue expérience du protocole de transformation/dissolution montre toutefois que l'on peut faire des prévisions fiables pour d'autres taux de charge. Ainsi, afin de tirer le meilleur parti des données de transformation/dissolution disponibles, il est souvent possible d'obtenir les résultats sur 28 jours pour les taux de charge plus faibles (0,1 et 0,01 mg/l) par extrapolation à partir des données obtenues pour d'autres taux de charge. Cette approche devrait être justifiée au cas par cas et étayée par des informations fiables sur la transformation/dissolution à différents taux de charge. Il convient en outre de noter que la relation entre le taux de charge et la concentration de métaux dissous peut ne pas être linéaire. Par conséquent, l'extrapolation des données de transformation/dissolution pour les charges inférieures devrait se faire de préférence en appliquant les équations de la section A10.6.1, ou bien en procédant avec circonspection. ».

A9.7.2.3 Modifier comme suit :

« A9.7.2.3 Comparaison des données de toxicité aquatique et de solubilité

On décidera de la manière de classer la substance en comparant les données de toxicité aquatique et les données de solubilité. Deux méthodes sont applicables en fonction des données disponibles :

- a) Si l'on ne dispose que de données limitées sur la transformation/dissolution à différents pH, ou si la toxicité aquatique du métal dissous ne dépend pas du pH, la VRE la plus faible et le résultat de transformation/dissolution le plus élevé, l'un et l'autre pouvant être obtenus par dérivation à différents pH, devraient servir de base pour le classement (cette méthode devrait être appliquée par défaut) ;

- b) S'il est démontré que la toxicité aquatique du métal dissous dépend du pH, et si l'on dispose de données suffisantes sur la toxicité à différents pH, on peut répartir les VRE de toxicité aiguë et de toxicité chronique en fonction de la bande de pH. Si en outre on dispose de données de transformation/dissolution à différents pH, on peut faire un classement par dérivation en comparant les données de transformation/dissolution avec les VRE aux pH correspondants ; dans ce cas, les données de toxicité et les données de transformation/dissolution sont toujours comparées dans la même bande de pH. Cette répartition des données sur les effets dans des bandes de pH s'applique alors de la même façon aux ensembles de données sur les effets aigus et sur les effets chroniques. Il convient d'utiliser le résultat de classement le plus strict parmi toutes les bandes de pH. ».

A9.7.4.1 Modifier comme suit :

« A9.7.4.1 Bien que $\log K_{oc}$ offre un bon moyen de prédiction du FBC pour certains types de composés organiques comme les substances organiques non polaires, il ne présente aucun intérêt pour les substances inorganiques telles que les composés métalliques inorganiques, car les métaux, contrairement aux substances organiques, ne sont pas lipophiles et ne sont généralement pas transportés par des membranes cellulaires de manière passive. L'absorption d'ions métalliques se fait généralement de façon active. ».

A9.7.4.3 Modifier la fin de la quatrième phrase et insérer une nouvelle cinquième phrase, comme suit : « ... dans les organismes où ils ont une fonction vitale (homéostasie). Les processus d'élimination et de séquestration, qui réduisent au minimum la toxicité, sont complétés par une capacité à réguler à la hausse les concentrations pour les besoins essentiels. ».

Le reste du paragraphe est conservé tel quel (« Les besoins alimentaires des organismes ... au potentiel de bioconcentration et aux problèmes environnementaux. »).

A9.7.4.4 (nouveau) Ajouter un nouveau paragraphe A9.7.4.4, comme suit :

« A9.7.4.4 S'agissant des éléments essentiels, les FBC mesurés diminuent lorsque les concentrations externes augmentent, car les concentrations internes sont régulées par l'organisme. Les métaux non essentiels sont également régulés de façon active, dans une certaine mesure. Par conséquent, on peut observer pour ces métaux aussi une relation inverse entre la concentration de métal et la concentration externe (McGeer et al., 2003). Lorsque les concentrations externes sont si élevées qu'elles dépassent un seuil ou qu'elles mettent en défaut le mécanisme de régulation, l'organisme peut en être affecté. Le FBC et le FBA peuvent être utilisés pour estimer l'accumulation de métal :

- a) En tenant compte des données sur l'essentialité et l'homéostasie des métaux et des composés métalliques. Du fait de la régulation, le critère de la bioaccumulation n'est pas applicable aux métaux ;
- b) En évaluant les facteurs de bioconcentration pour les métaux non essentiels, ce qui devrait être fait de préférence à la lumière d'études sur les FBC fondées sur des concentrations pertinentes pour l'environnement dans les milieux d'essai. ».

A9.7.5.1.1 Modifier comme suit :

« A9.7.5.1.1 L'évaluation des dangers à court terme (toxicité aiguë) et à long terme (toxicité chronique) s'effectue au cas par cas pour les métaux et les composés métalliques. S'agissant des dangers à long terme, il est préférable d'appliquer la méthode fondée sur les données de toxicité chronique. Ces données sont souvent disponibles pour les sels métalliques facilement solubles. Les procédures de détermination des dangers à court et à long terme que

présentent les métaux et les composés métalliques pour le milieu aquatique sont détaillées ci-après et présentées succinctement dans les figures :

- a) A9.7.1 (métaux – danger à court terme) ;
- b) A9.7.2 et A9.7.3 (métaux – danger à long terme) ;
- c) A9.7.4 (composés métalliques – danger à court terme) ;
- d) A9.7.5 (composés métalliques – danger à long terme).

A9.7.5.1.1.1 Ces procédures comportent plusieurs étapes auxquelles les données sont exploitées pour étayer des décisions. Elles n'ont pas pour objet de produire de nouvelles données. En l'absence de données valables, il est nécessaire d'exploiter toutes les données disponibles et de recourir aux avis d'experts.

A9.7.5.1.1.2 Dans les sections ci-après, il est fait référence aux VRE de toxicité aiguë et de toxicité chronique afin de désigner l'élément ou les éléments d'information qui seront utilisés pour sélectionner les catégories de danger applicables au métal ou au composé métallique visé. ».

A9.7.5.1.2 Modifier comme suit :

« A9.7.5.1.2 Lorsqu'on examine des VRE de toxicité aiguë et de toxicité chronique pour des composés métalliques ($VRE_{\text{composé}}$), il importe de s'assurer que la donnée utilisée comme justification de la classification soit exprimée en poids de la molécule du composé métallique à classer. Cette opération est connue sous le nom de correction en fonction du poids moléculaire. Ainsi, bien que la plupart des données concernant les métaux soient exprimées en mg/l de l'ion métallique dissous (VRE_{ion}), cette valeur doit être ajustée en fonction du poids moléculaire correspondant du composé métallique. Par conséquent :

$$VRE_{\text{composé}} = VRE_{\text{ion}} \times$$

(masse moléculaire du composé métallique / Σ masse atomique du ou des atomes du métal dans le composé)

où :

$VRE_{\text{composé}} = VRE$ du composé métallique ;

$VRE_{\text{ion}} = VRE$ de l'ion métallique dissous ; ».

A9.7.5.2 à A9.7.5.2.4.2 Remplacer le texte actuel par le texte suivant :

« A9.7.5.2 *Méthode de classification des métaux*

A9.7.5.2.1 *Danger à court terme (aigu) pour le milieu aquatique*

A9.7.5.2.1.1 La procédure permettant de déterminer le danger à court terme (aigu) des métaux pour le milieu aquatique est décrite dans la présente section et résumée dans la figure A9.7.1.

A9.7.5.2.1.2 Lorsque la VRE de toxicité aiguë pour les ions métalliques dissous est supérieure à 100 mg/l, il est inutile de poursuivre la procédure de classification pour les métaux considérés.

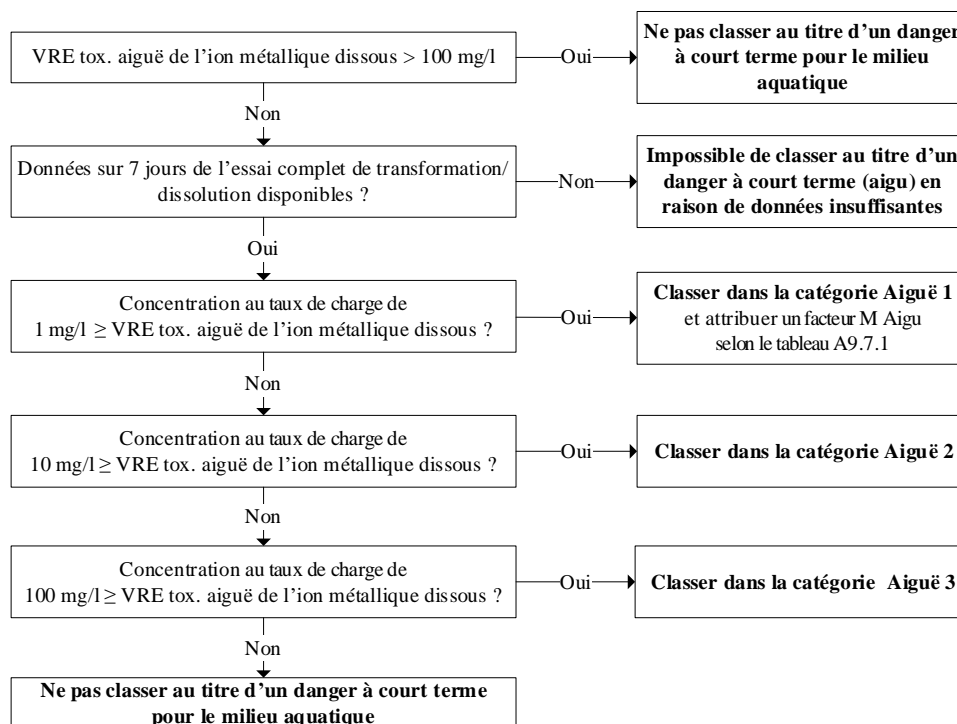
A9.7.5.2.1.3 Lorsque la VRE de toxicité aiguë pour les ions métalliques dissous est inférieure ou égale à 100 mg/l, il faut examiner les données disponibles sur la vitesse et l'ampleur de la production des ions à partir du métal. Pour être valables et exploitables, ces données doivent être générées à l'aide du protocole de transformation/dissolution (voir l'annexe 10).

A9.7.5.2.1.4 Lorsqu'on dispose de données sur 7 jours obtenues à l'aide du protocole de transformation/dissolution, il convient d'utiliser les résultats pour faciliter la classification sur la base des règles suivantes : Classer le métal comme suit :

- a) Dans la catégorie Aiguë 1 si la concentration en ions métalliques dissous au taux de charge faible est supérieure ou égale à la VRE de toxicité aiguë. Attribuer un facteur M Aigu selon le tableau A9.7.1 ;
- b) Dans la catégorie Aiguë 2 si la concentration en ions métalliques dissous au taux de charge faible est inférieure à la VRE de toxicité aiguë, mais supérieure ou égale à la VRE de toxicité aiguë au taux de charge moyen ;
- c) Dans la catégorie Aiguë 3 si la concentration en ions métalliques dissous aux taux de charge faible et moyen est inférieure à la VRE de toxicité aiguë, mais supérieure ou égale à la VRE de toxicité aiguë au taux de charge élevé.

On ne classe pas le métal en fonction du danger à court terme pour le milieu aquatique dans le cas où la concentration de métaux dissous à tous les taux de charge est inférieure à la VRE de toxicité aiguë.

Figure A9.7.1 : Diagramme de détermination du danger à court terme (aigu) des métaux pour le milieu aquatique



A9.7.5.2.2 *Danger à long terme (chronique) pour le milieu aquatique*

La procédure permettant de déterminer le danger à long terme (chronique) des métaux pour le milieu aquatique est décrite dans la présente section et résumée dans les figures A9.7.2 et A9.7.3. Elle s'appuie sur les données de toxicité chronique, lorsque celles-ci sont disponibles ; si ce n'est pas le cas, on a recours à la méthode de la substitution.

A9.7.5.2.2.1 *Utilisation des données de toxicité chronique disponibles*

A9.7.5.2.2.1.1 Lorsque la VRE de toxicité chronique pour les ions métalliques dissous est supérieure à 1 mg/l, il est inutile de poursuivre la procédure de classification pour les métaux considérés.

A9.7.5.2.2.1.2 Lorsque la VRE de toxicité chronique pour les ions métalliques dissous est inférieure ou égale à 1 mg/l, il faut examiner les données disponibles sur la vitesse et l'ampleur de la production des ions à partir du métal. Pour être valables et exploitables, ces données doivent avoir été

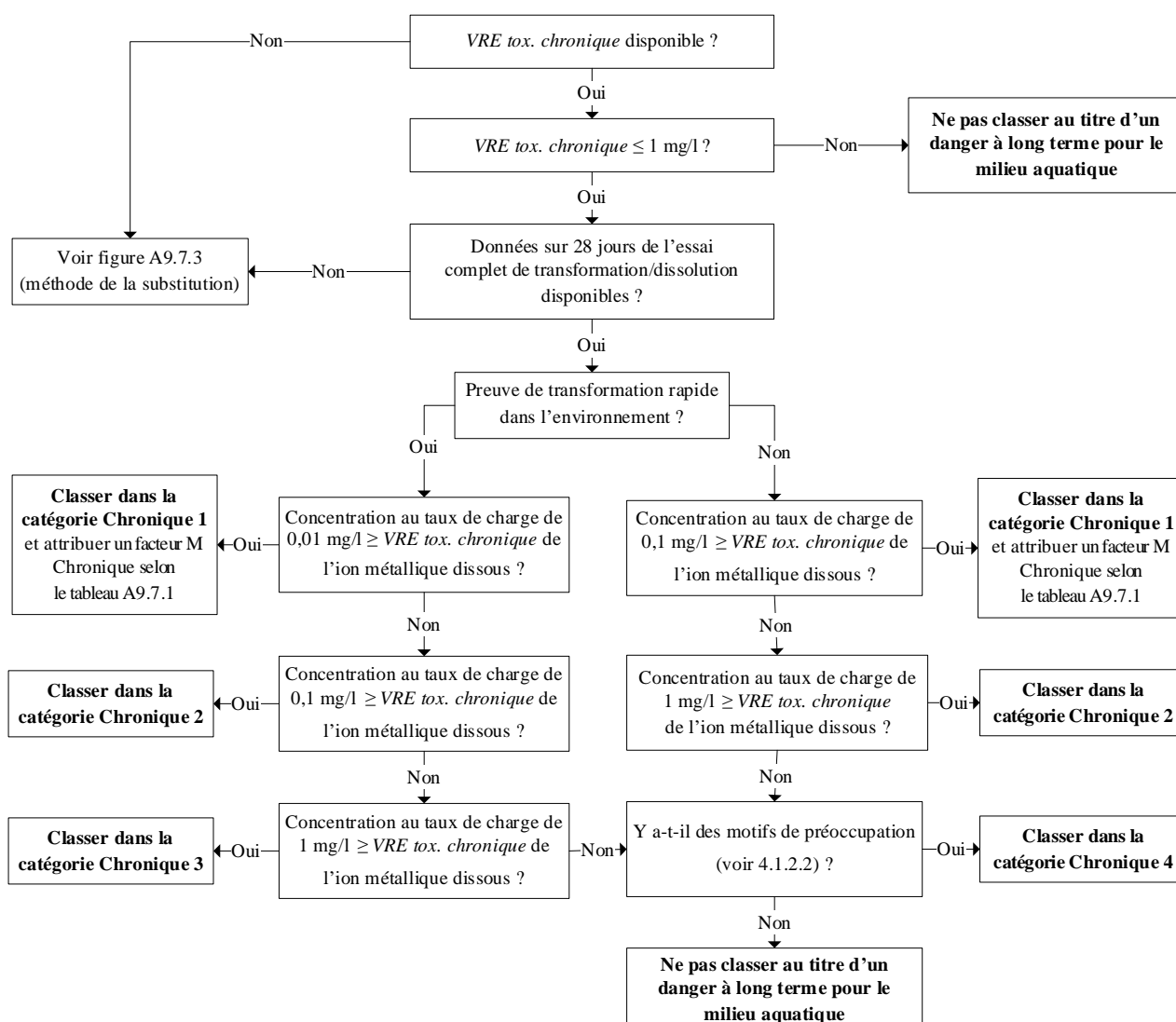
généérées ou calculées à l'aide du protocole de transformation/dissolution (annexe 10) sur une période de 28 jours (voir A9.7.2.2.4). En l'absence de ces données, il convient d'appliquer la méthode de la substitution (voir A9.7.5.2.2.2). Lorsque les données de transformation/dissolution sur 28 jours sont disponibles, on classe le métal comme suit :

- a) Dans la catégorie Chronique 1 si la concentration en ions métalliques dissous obtenue à un taux de charge de 0,1 mg/l (0,01 mg/l si l'on a la preuve d'une transformation rapide dans l'environnement) est supérieure ou égale à la VRE de toxicité chronique. Attribuer un facteur M Chronique selon le tableau A9.7.1 ;
- b) Dans la catégorie Chronique 2 si la concentration en ions métalliques dissous obtenue à un taux de charge de 1 mg/l (0,1 mg/l si l'on a la preuve d'une transformation rapide dans l'environnement) est supérieure ou égale à la VRE de toxicité chronique ;
- c) Dans la catégorie Chronique 3 si la concentration en ions métalliques dissous obtenue à un taux de charge de 1 mg/l est supérieure à la VRE de toxicité chronique et s'il existe une preuve de transformation rapide dans l'environnement.

A9.7.5.2.2.1.3 Classer le métal dans la catégorie Chronique 4 si les données disponibles n'autorisent pas une classification sur la base des critères définis, mais qu'il existe des motifs de préoccupation (voir 4.1.2.2).

A9.7.5.2.2.1.4 On ne classe pas le métal en fonction du danger à long terme pour le milieu aquatique dans le cas où la concentration en ions métalliques dissous obtenue à l'issue de l'essai de transformation/dissolution de 28 jours à un taux de charge de 1 mg/l est inférieure à la VRE de toxicité chronique de l'ion métallique dissous.

Figure A9.7.2 : Diagramme de détermination du danger à long terme des métaux pour le milieu aquatique sur la base des données de toxicité chronique



A9.7.5.2.2.2 Méthode de la substitution

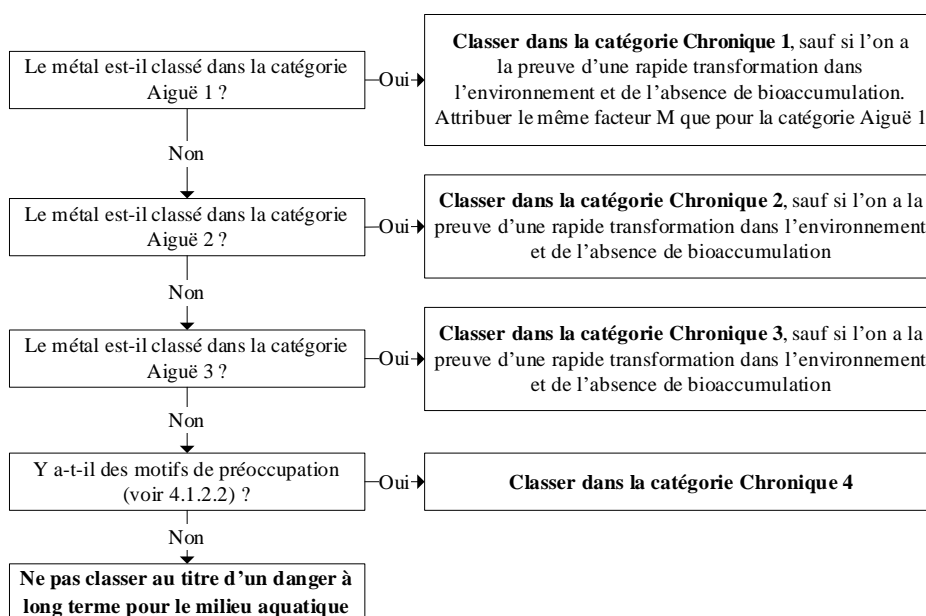
A9.7.5.2.2.2.1 Si l'on ne dispose pas de données appropriées sur la toxicité chronique ou sur la transformation/dissolution, mais si le métal est connu comme métal présentant un danger à court terme (aigu) pour le milieu aquatique, il convient de classer comme suit (sauf si l'on a la preuve d'une rapide transformation dans l'environnement et de l'absence de bioaccumulation) :

- Dans la catégorie Chronique 1 si le métal est classé dans la catégorie Aiguë 1 du fait du danger à court terme (aigu) qu'il présente pour le milieu aquatique. Attribuer le même facteur M que pour la catégorie Aiguë 1 ;
- Dans la catégorie Chronique 2 si le métal est classé dans la catégorie Aiguë 2 du fait du danger à court terme (aigu) qu'il présente pour le milieu aquatique ;
- Dans la catégorie Chronique 3 si le métal est classé dans la catégorie Aiguë 3 du fait du danger à court terme (aigu) qu'il présente pour le milieu aquatique.

A9.7.5.2.2.2 Si, du fait de l'absence de données de transformation/dissolution, on ne dispose pas d'une classification des dangers à court terme pour le milieu aquatique, et si l'on ne dispose pas de données claires et suffisamment fiables indiquant qu'il n'y a pas de transformation en ions métalliques, il convient de classer dans la catégorie Chronique 4 (classification par mesure de sécurité) dans le cas où l'on juge que la toxicité connue et répertoriée des formes solubles est assez préoccupante. C'est le cas par exemple lorsque VRE_{ion} Aiguë est égale ou inférieure à 100 mg/l, ou lorsque VRE_{ion} Chronique est égale ou inférieure à 1 mg/l. On peut alors envisager de faire des essais en appliquant le protocole de transformation/dissolution.

A9.7.5.2.2.3 On ne classe pas le métal en fonction du danger à long terme pour le milieu aquatique s'il n'a pas été classé en fonction du danger à court terme pour ce même milieu et s'il n'y a pas de motifs de préoccupation.

Figure A9.7.3 : Diagramme de détermination du danger à long terme des métaux pour le milieu aquatique en l'absence de données de référence appropriées sur la toxicité chronique ou de données de transformation/dissolution sur 28 jours



».

A9.7.5.3 à A9.7.5.3.3 Remplacer le texte actuel par le texte suivant :

« A9.7.5.3 *Méthode de classification des composés métalliques*

On considère que les composés métalliques sont facilement solubles si leur solubilité dans l'eau (mesurée par exemple au moyen d'un essai préliminaire réalisé conformément au protocole de transformation/dissolution, ou estimée par exemple à partir du produit de solubilité), exprimée par la concentration en ions métalliques dissous, est supérieure ou égale à VRE_{ion} Aiguë. Dans le contexte des critères de classification, on considère que les composés métalliques sont facilement solubles également lorsque l'information ci-dessus n'est pas disponible, autrement dit lorsqu'on ne dispose pas de données claires et suffisamment fiables indiquant qu'il n'y a pas de transformation en ions métalliques. Il convient d'être prudent dans le cas où la solubilité est proche de la VRE de toxicité aiguë, car les conditions dans lesquelles la solubilité est mesurée peuvent différer sensiblement de celles de l'essai de toxicité aiguë. Il est alors préférable de s'en tenir aux résultats de l'essai préliminaire. On considère que les composés métalliques sont peu solubles si leur solubilité dans l'eau (mesurée par exemple au moyen d'un essai

préliminaire, ou estimée par exemple à partir du produit de solubilité), exprimée par la concentration en ions métalliques dissous, est inférieure à VRE_{ion} Aiguë.

A9.7.5.3.1 Danger à court terme (aigu) pour le milieu aquatique

A9.7.5.3.1.1 Les composés métalliques facilement solubles sont classés sur la base de la valeur $VRE_{composé}$ Aiguë. On les classe comme suit :

- a) Dans la catégorie Aiguë 1 si la valeur $VRE_{composé}$ Aiguë est égale ou inférieure à 1 mg/l. Attribuer un facteur M Aiguë selon le tableau A9.7.1 ;
- b) Dans la catégorie Aiguë 2 si la valeur $VRE_{composé}$ Aiguë est supérieure à 1 mg/l, mais inférieure ou égale à 10 mg/l ;
- c) Dans la catégorie Aiguë 3 si la valeur $VRE_{composé}$ Aiguë est supérieure à 10 mg/l, mais inférieure ou égale à 100 mg/l.

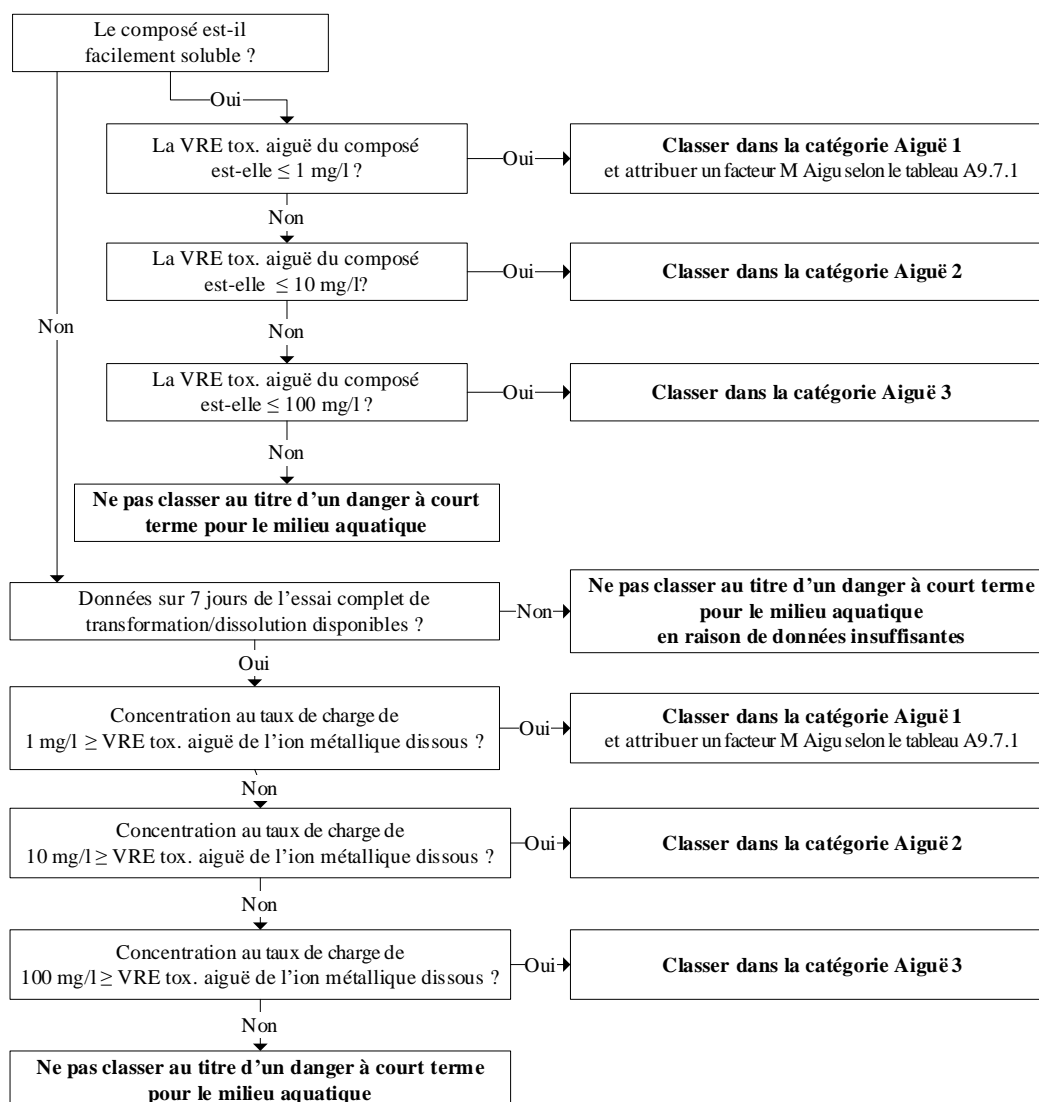
On ne classe pas le composé métallique facilement soluble en fonction du danger à court terme pour le milieu aquatique dans le cas où la valeur $VRE_{composé}$ Aiguë est supérieure à 100 mg/l.

A9.7.5.3.1.2 Les composés métalliques peu solubles sont classés sur la base de la VRE de toxicité aiguë de l'ion métallique dissous et des données de transformation/dissolution sur 7 jours. On les classe comme suit :

- a) Dans la catégorie Aiguë 1 si la concentration en ions métalliques dissous au taux de charge faible est égale ou supérieure à la valeur VRE_{ion} Aiguë. Attribuer un facteur M Aiguë selon le tableau A9.7.1 ;
- b) Dans la catégorie Aiguë 2 si la concentration en ions métalliques dissous au taux de charge moyen est égale ou supérieure à la valeur VRE_{ion} Aiguë ;
- c) Dans la catégorie Aiguë 3 si la concentration en ions métalliques dissous au taux de charge élevé est égale ou supérieure à la valeur VRE_{ion} Aiguë.

On ne classe pas le composé métallique peu soluble en fonction du danger à court terme pour le milieu aquatique si la concentration en ions métalliques dissous est inférieure à la VRE de toxicité aiguë de l'ion métallique dissous à tous les taux de charge.

Figure A9.7.4 : Diagramme de détermination du danger à court terme (aigu) des composés métalliques pour le milieu aquatique



A9.7.5.3.2 Danger à long terme (chronique) pour le milieu aquatique

La procédure permettant de déterminer le danger à long terme (chronique) des composés métalliques pour le milieu aquatique est décrite dans la présente section et résumée dans la figure A9.7.5. Elle s'appuie sur les données de toxicité chronique, lorsque celles-ci sont disponibles ; si ce n'est pas le cas, on a recours à la méthode de la substitution.

A9.7.5.3.2.1 Utilisation des données de toxicité chronique disponibles

A9.7.5.3.2.1.1 Lorsque la valeur $VRE_{\text{composé}}$ Chronique est supérieure à 1 mg/l, il est inutile de poursuivre la procédure de classification pour le composé métallique considéré.

A9.7.5.3.2.1.2 Les composés métalliques facilement solubles sont classés sur la base de la valeur $VRE_{\text{composé}}$ Chronique. Si l'on ne dispose d'aucune preuve d'une transformation rapide dans l'environnement, on classe le composé métallique facilement soluble comme suit :

- a) Dans la catégorie Chronique 1 si $VRE_{\text{composé}}$ Chronique est égale ou inférieure à 0,1 mg/l (0,01 mg/l s'il existe une preuve de transformation rapide dans l'environnement). Attribuer un facteur M Chronique selon le tableau A9.7.1 ;

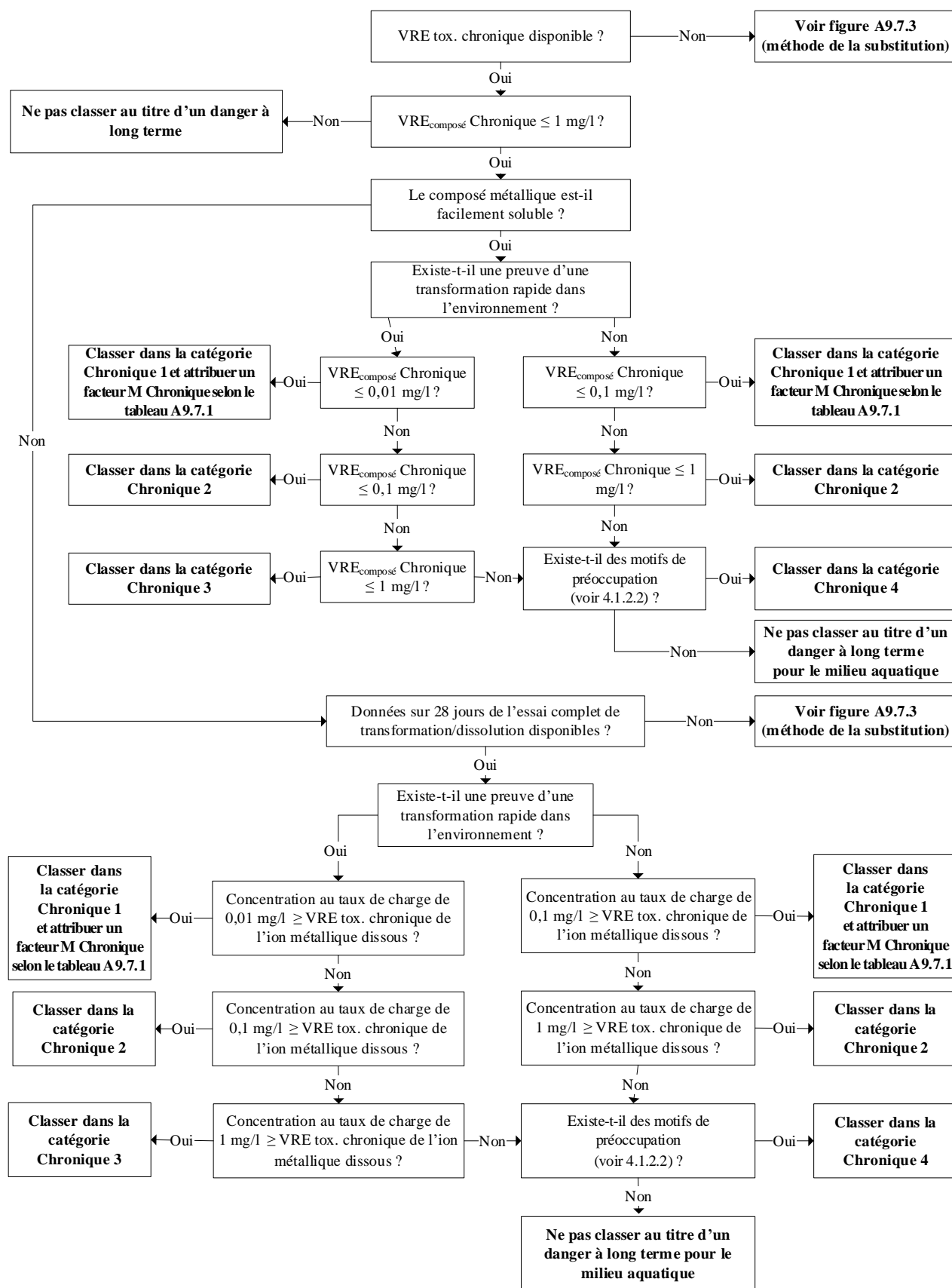
- b) Dans la catégorie Chronique 2 si $VRE_{\text{composé}}$ Chronique est égale ou inférieure à 1 mg/l (0,1 mg/l s'il existe une preuve de transformation rapide dans l'environnement) ;
- c) Dans la catégorie Chronique 3 si $VRE_{\text{composé}}$ Chronique est égale ou inférieure à 1 mg/l et qu'il existe une preuve de transformation rapide dans l'environnement) ;
- d) Dans la catégorie Chronique 4 si les données disponibles n'autorisent pas une classification sur la base des critères définis, mais qu'il existe des motifs de préoccupation (voir 4.1.2.2).

A9.7.5.3.2.1.3 Composés métalliques peu solubles : il convient d'examiner les données disponibles sur la vitesse et l'ampleur de la production d'ions à partir du composé métallique. Pour être valables et exploitables, ces données doivent être générées à l'aide du protocole de transformation/dissolution, sur une période de 28 jours. En l'absence des données de transformation/dissolution sur 28 jours, il convient d'appliquer la méthode de la substitution (voir A9.7.5.3.2.2). Lorsque les données sont disponibles, on classe le composé métallique peu soluble comme suit :

- a) Dans la catégorie Chronique 1 si la concentration en ions métalliques dissous obtenue à un taux de charge de 0,1 mg/l (0,01 mg/l si l'on a la preuve d'une transformation rapide dans l'environnement) est supérieure ou égale à la VRE de toxicité chronique de l'ion métallique dissous. Attribuer un facteur M Chronique selon le tableau A9.7.1 ;
- b) Dans la catégorie Chronique 2 si la concentration en ions métalliques dissous obtenue à un taux de charge de 1 mg/l (0,1 mg/l si l'on a la preuve d'une transformation rapide dans l'environnement) est supérieure ou égale à la VRE de toxicité chronique de l'ion métallique dissous ;
- c) Dans la catégorie Chronique 3 si la concentration en ions métalliques dissous obtenue à un taux de charge de 1 mg/l est supérieure ou égale à la VRE de toxicité chronique de l'ion métallique dissous et s'il existe une preuve de transformation rapide dans l'environnement ;
- d) Dans la catégorie Chronique 4 si les données disponibles n'autorisent pas une classification sur la base des critères définis, mais qu'il existe des motifs de préoccupation (voir 4.1.2.2).

On ne classe pas le composé métallique peu soluble en fonction du danger à long terme (chronique) pour le milieu aquatique dans le cas où la concentration en ions métalliques dissous obtenue à l'issue de l'essai de transformation/dissolution de 28 jours à un taux de charge de 1 mg/l est inférieure à la VRE de toxicité chronique de l'ion métallique dissous.

Figure A9.7.5 : Diagramme de détermination du danger à long terme des composés métalliques pour le milieu aquatique sur la base des données de toxicité chronique



A9.7.5.3.3.2 Méthode de la substitution

Si l'on ne dispose pas de données appropriées sur la toxicité chronique ou sur la transformation/dissolution, mais si le composé métallique est connu comme composé présentant un danger à court terme (aigu) pour le milieu aquatique, il convient d'appliquer la méthode de la substitution pour classer ledit composé. Cette méthode pour les composés métalliques est la même que celle qu'on applique pour les métaux (voir A9.7.5.2.2.2). ».

A9.7.5.4.3 Ajouter le paragraphe ci-dessous à la suite du tableau du paragraphe A9.7.5.4.3 :

« Les formes en masse soumises à des essais sont généralement des particules de 1 mm. Les essais de transformation/dissolution sur des matériaux ayant des surfaces spécifiques différentes peuvent quant à eux déboucher sur des équations cinétiques de dissolution très fiables, lesquelles permettent de définir le diamètre de particule critique à utiliser pour définir des charges appropriées aux fins de l'évaluation des dangers à court terme et à long terme. ».

A9.7.5.4.4 Remplacer le texte actuel par le texte suivant :

« A9.7.5.4.4 Pour certaines formes de métaux, il est possible, à l'aide du protocole de transformation/dissolution (OCDE, 2001), d'obtenir une corrélation entre la concentration de l'ion métallique après un intervalle de temps spécifié et les charges superficielles des formes testées. Ce type de corrélation devrait être établi pour les plages de pH pertinentes, comme indiqué dans le protocole. Dans les cas visés, il pourrait alors être possible d'estimer la concentration d'ions métalliques dissous pour le métal selon différentes particules, en appliquant la méthode de la surface spécifique critique (Skeaff et al., 2000) (voir la référence dans la partie 5 de l'appendice VI, qui porte sur les métaux et les composés métalliques). À partir de la corrélation ci-dessus et d'un lien avec les données de toxicité appropriées au pH correspondant, il est possible de déterminer une surface spécifique critique de la substance, qui diffuse la CL(E)₅₀ dans le milieu de dissolution, puis de convertir ladite surface en diamètre critique de particule (voir l'exemple). Ce diamètre critique de particule, qu'on utilise pour définir des charges appropriées aux fins de l'évaluation des dangers à court terme et à long terme, peut alors servir à :

- a) Déterminer la catégorie de classement des poudres en fonction de la poudre représentative la plus fine sur le marché ;
- b) Déterminer précisément le classement de la masse de métal en appliquant un diamètre de 1 mm (par défaut).

A9.7.5.4.4.1 Dans la méthode de la surface spécifique critique, on définit une équation visant à prévoir la diffusion d'ions métalliques (en se fondant sur la diffusion d'ions métalliques précédemment mesurée à partir de différentes charges du métal), laquelle est corrélée à la surface mesurée et à un diamètre de particule équivalent (calculé). Selon cette méthode, la diffusion des ions métalliques dépend de la surface de la substance. Ainsi, une fois que la relation a été établie, on peut prévoir la diffusion. On calcule alors la charge de la surface (mm²/l) dans un milieu, qui produit une valeur de référence écotoxicologique donnée pour ledit milieu. Les lettres SA correspondent à la surface spécifique (m²/g) de l'échantillon de métal telle que mesurée. La surface spécifique critique telle que mesurée (SA_{crit}) (m²/g) correspond à la surface spécifique pour les charges faible, moyenne et élevée associées aux catégories de classement de la toxicité à court terme et de la toxicité à long terme des métaux et des composés métalliques pour le milieu aquatique dans le système de classification. Ci-dessous une équation type de cette relation pour une substance, un milieu aquatique, un pH et un temps de rétention donnés :

$$\log(C_{Me(aq)}) = a + b \log(A_{mes})$$

$C_{Me(aq)}$ = concentration totale des ions métalliques dissous (en mg/l) sur une période d'essai donnée (168 heures pour l'évaluation du danger à court terme), dans certaines conditions (pH, milieu, etc.), telle que déterminée par des essais de transformation/dissolution à différentes charges pour la surface ;

a, b = coefficients de régression ;

A_{mes} = charge initiale pour la surface (en mm^2/l), calculée comme suit :

$$A_{mes} = SA \times \text{charge de la substance} \times 10^6$$

où :

SA = surface spécifique (en m^2/g), mesurée selon la méthode Brunauer-Emmet Teller (BET) d'adsorption-désorption d'azote.

Charge de la substance en g/l. »

Figure A9.7.1 Supprimer.

A9.7.5.5 (nouveau) Ajouter la nouvelle sous-section A9.7.5.5, libellée comme suit :

« A9.7.5.5 Détermination des facteurs M pour les métaux et les composés métalliques inorganiques

A9.7.5.5.1 En ce qui concerne la classe de danger intitulée "Dangers pour le milieu aquatique", pour laquelle l'application des valeurs seuil/limites de concentration normales peut déboucher sur un "sous-classement" du mélange, on a recours au facteur M. Les facteurs M sont utilisés en application de la méthode de la somme aux fins du classement des mélanges contenant des substances classées comme très écotoxiques. Ce concept, destiné à donner un poids accru aux substances très toxiques lors du classement d'un mélange, garantit que leur degré de toxicité est bien pris en compte dans ce cadre. Les facteurs M ne s'appliquent qu'à la concentration d'une substance classée comme dangereuse pour le milieu aquatique (catégories Aiguë 1 et Chronique 1) et servent à déduire, par la méthode de la somme, le classement d'un mélange dans lequel la substance est présente. Ils sont toutefois spécifiques à une substance et il est important de les établir lorsqu'on classe les substances. Il est important de signaler que des facteurs M distincts doivent être calculés pour les catégories Aiguë et Chronique et qu'ils n'auront pas nécessairement la même valeur, selon la façon dont chacun aura été déterminé (par exemple, sur la base de VRE de toxicité aiguë et de toxicité chronique distinctes).

A9.7.5.5.2 Pour les composés métalliques facilement solubles, les facteurs M sont appliqués comme pour les substances organiques (voir tableau A9.7.1).

A9.7.5.5.3 Pour les composés métalliques et les métaux peu solubles, les facteurs M sont appliqués sur la base du rapport entre la concentration en ions métalliques dissous (obtenue par des essais de transformation/dissolution après respectivement 7 et 28 jours pour la charge qui a été utilisée aux fins du classement dans la catégorie Aiguë 1 ou Chronique 1) et la VRE de l'ion métallique dissous. Si ce rapport est inférieur à 10, un facteur M de 1 est appliqué ; s'il est égal ou supérieur à 10 et inférieur à 100, un facteur M de 10 est appliqué ; s'il est égal ou supérieur à 100 et inférieur à 1 000, un facteur M de 100 est appliqué... (la série se poursuit au rythme d'un facteur 10 par intervalle).

Tableau A9.7.1
Facteurs M pour les composés métalliques facilement solubles

VRE_{composé Aiguë} (mg/l)	Facteur de multiplication (M), toxicité aiguë
0,1 < VRE de toxicité aiguë ≤ 1	1
0,01 < VRE de toxicité aiguë ≤ 0,1	10
0,001 < VRE de toxicité aiguë ≤ 0,01	100
0,000 1 < VRE de toxicité aiguë ≤ 0,001	1 000
(la série se poursuit au rythme d'un facteur 10 par intervalle)	

VRE_{composé Chronique} (mg/l)	Facteur de multiplication (M), toxicité chronique	
	Pas de transformation rapide dans l'environnement	Transformation rapide dans l'environnement
0,01 < VRE de toxicité chronique ≤ 0,1	1	-
0,001 < VRE de toxicité chronique ≤ 0,01	10	1
0,000 1 < VRE de toxicité chronique ≤ 0,001	100	10
0,000 01 < VRE de toxicité chronique ≤ 0,0001	1 000	100
(la série se poursuit au rythme d'un facteur 10 par intervalle)		

. ».

Annexe 9, appendice VI

Insérer les références suivantes dans l'ordre alphabétique sous le point 5. « Classification des métaux et des composés métalliques » :

« Garman, E. R., Meyer, J. S., Bergeron, C. M., Blewett, T. A., Clements, W. H., Elias, M. C., Farley, K. J., Gissi, F. et Ryan, A. C. (2020), Validation of Bioavailability-Based Toxicity Models for Metals. *Environmental Toxicology and Chemistry* 39: 101-117.

OCDE (2015). *Guidance on selecting a strategy for assessing the ecological risk of organometallic and organic metal salt substances based on their environmental fate*. Série de l'OCDE sur les essais et l'évaluation n° 212. OCDE, Paris (France).

Tipping, E., Lofts, S., et Sonke, J. E. (2011). Humic Ion-Binding Model VII: a revised parameterisation of cation-binding by humic substances. *Environmental Chemistry* 8: 225-235. ».

Annexe 10

- A10.1 Remplacer les deux dernières phrases du paragraphe (« Cette orientation...(voir références 5 à 11) » par ce qui suit :
- « Ce document guide pour les essais est le fruit d'une initiative internationale coordonnée par l'OCDE, destinée à la mise au point d'une approche pour les essais de toxicité et l'interprétation des données se rapportant aux métaux et aux composés métalliques minéraux peu solubles (référence 1 de la présente annexe et section A9.7 de l'annexe 9). Il se fonde sur des travaux expérimentaux menés concernant plusieurs métaux et composés métalliques et consignés dans différents rapports (voir références 5 à 15 de la présente annexe). En outre, il a été publié comme document d'orientation par l'OCDE (référence 16). ».
- A10.1.2 Modification sans objet en français.
- A10.1.4 Ajouter le nouveau paragraphe suivant :
- « A10.1.4 Ce document guide pour les essais n'est pas applicable aux composés organométalliques. ».
- A10.2.2.1 Modifier la fin de la dernière phrase comme suit : « ...ne peut être distingué de celui des formes solubles, et de vérifier si la dissolution dépend du pH, en préparation de l'essai de transformation/dissolution (voir A9.7.2.3). ».
- A10.2.3.1 Modifier la fin du paragraphe comme suit : « ...28 jours, conduit avec une concentration de 1 mg/l, de 0,1 mg/l ou de 0,01 mg/l, selon la vitesse de transformation. ».
- A10.2.3.2 Modifier la dernière phrase comme suit :
- « ...sauf pour l'essai de 28 jours, qu'il est recommandé d'effectuer dans une gamme de pH comprise entre 5,5 et 8,5, si les conditions techniques le permettent, aux fins de la prise en compte des éventuels effets à long terme dans les lacs acides. ».
- A10.2.3.3 Dans la première phrase, remplacer « tandis que les échantillons en masse sont testés » par « tandis que les formes en masse sont testées ».
- Ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe existant : « En outre, le matériau soumis à essai devrait être exempt de couches d'oxydation ou de corrosion dues au stockage, lesquelles peuvent faire varier la vitesse de transformation. Un prétraitement approprié des échantillons est recommandé. ».
- A10.4 f) Modifier la fin de la phrase comme suit : « ou une technique équivalente, et distribution des dimensions particulières ; ».
- A10.5 À l'alinéa d), supprimer « agitateur à pales verticales, ».
- Modifier l'alinéa e) comme suit :
- «e) Filtres appropriés (par exemple Acrodisc à 0,2 µm) ou centrifugeuse pour la séparation solide/liquide (paragraphe A10.5.1.10). Le filtre devrait être rincé au moins trois fois avec un milieu liquide changé à chaque fois, l'objectif étant d'éviter la présence de concentrations notables de métaux en traces dans l'échantillon à l'instant 0 ; ».
- Modifier l'alinéa k) comme suit :
- « Appareillage d'analyse des métaux (par exemple spectromètre d'adsorption atomique, spectromètre de masse à plasma à couplage inductif) de précision acceptable, ayant de préférence une limite de quantification cinq fois moins élevée que la plus faible valeur de référence écotoxicologique de toxicité chronique ou que la plus faible valeur de référence écotoxicologique de toxicité aiguë si un essai de 7 jours seulement est effectué ; ».

- A10.5.1.2 Remplacer le texte entre parenthèses dans la première phrase par « (par exemple HCl ou eau régale) ».
- Insérer la nouvelle phrase suivante après la première phrase : « Le type de matériel en verre doit être choisi avec un soin particulier lorsque les métaux sont susceptibles d'être libérés. ».
- Le reste du paragraphe (« Le réacteur expérimental ... dans un récipient de 2,8 l) » demeure inchangé.
- A10.5.1.4 Modifier comme suit :
- « A10.5.1.4 La concentration du carbone organique total dans le milieu avant l'ajout de la substance ne doit pas dépasser 2,0 mg/l. ».
- A10.5.1.5 Au premier paragraphe, remplacer « transformation du composé métallique » par « transformation du métal ou du composé métallique ».
- A10.5.1.7 Ajouter le nouveau Nota 3 suivant sous le tableau A10.1 :
- « **3 :** *Il est recommandé de procéder à l'équilibrage par l'espace libre surnageant étant donné que la formation de bulles de CO₂ ne garantit pas une distribution égale entre les différents récipients expérimentaux.* ».
- Note de bas de page 2, modification sans objet en français.
- A10.5.1.9 Modifier comme suit :
- « A10.5.1.9 Durant l'essai de transformation/dissolution, l'agitation du milieu devra être suffisante pour maintenir la vitesse de passage du liquide sur la substance et préserver l'intégrité de la surface de la substance d'essai et de tous les produits de réaction solides susceptibles de se former à la surface de celle-ci. À cette fin, on aura recours, pour un litre de milieu aqueux, à un flacon de 1,0 à 3,0 l fermé par un bouchon en caoutchouc et placé sur un agitateur hélicoïdal ou un agitateur de laboratoire réglé à 100 tours par minute. D'autres méthodes d'agitation douce peuvent être utilisées à condition de respecter l'intégrité de la surface de la substance d'essai et l'homogénéité de la solution. ».
- A10.5.1.10 Modifier la fin de la première phrase du paragraphe comme suit : « ... ce qui dépendra de la distribution des dimensions particulières ainsi que de la forme et de la densité des particules. ».
- Remplacer la dernière phrase par :
- « Des techniques de remplacement peuvent être envisagées dans le cas de particules plus fines. Si l'on craint que les particules restent en suspension, il conviendra de contrôler l'efficacité de la filtration avant de procéder à un essai. Pour une filtration plus efficace, on peut notamment centrifuger puis filtrer la solution, ou attendre environ 5 min pour que la suspension se redépose avant de prélever un échantillon de solution. ».
- A10.5.2.1 Modifier le premier paragraphe comme suit :
- « Il est capital pour l'étude que l'analyse des métaux dissous totaux repose sur une méthode appropriée et validée. La limite de détection analytique devrait, de préférence, être cinq fois moins élevée que la valeur de référence écotoxicologique de toxicité chronique applicable, ou que la valeur de référence écotoxicologique de toxicité aiguë dans le cas d'un essai de 7 jours. ».
- A10.5.2.3.1 Supprimer « (par exemple 37-44 µm) » et ajouter la phrase suivante à la fin du paragraphe : « Cette variation peut être plus importante pour des quantités inférieures. ».
- A10.5.2.3.3 Modification sans objet en français.

- A10.5.2.3.5 Modifier la dernière phrase comme suit : « La surface spécifique des échantillons de poudre doit être contrôlée. ».
- A10.5.3.1 Modifier l'intitulé comme suit : « *Essai préliminaire de transformation/dissolution – composés métalliques peu solubles* ».
- A10.5.3.1.1 Dans le texte entre parenthèses de la dernière phrase, remplacer « addition des matières solides à tester » par « ajout de la substance d'essai ».
- A10.5.3.1.2 Modifier la fin de la première phrase comme suit : « rapidement et vigoureusement (par exemple sur un agitateur hélicoïdal à 200 tours par minute, si les conditions le permettent) ».
- A10.5.3.2 Modifier l'intitulé comme suit :
« A10.5.3.2 *Essai de transformation/dissolution – métaux et composés métalliques* »
- A10.5.3.2.2 Modifier comme suit :
« Pour l'essai de 7 jours, la substance est introduite à des concentrations de 1, 10 et 100 mg/l dans les récipients expérimentaux (dont le nombre dépend de la reproductibilité, laquelle aura été établie conformément au A10.5.2.3) contenant le milieu aqueux. Ces récipients sont fermés (mais permettent un équilibrage avec l'air, si nécessaire) et agités selon les instructions du A10.5.1.9. Si un essai de 28 jours est requis, il peut être effectué avec une concentration de 0,01 mg/l, 0,1 mg/l ou 1 mg/l selon la vitesse de transformation. L'essai à une concentration de 1 mg/l peut être prolongé jusqu'à 28 jours, à condition qu'il soit pratiqué au même pH que l'essai de 7 jours. Les essais de 7 jours ne sont réalisés qu'à des pH compris entre 6 et 8,5. En revanche, il est recommandé d'effectuer les essais de 28 jours sur une gamme de pH un peu plus étendue (5,5/6 à 8,5), si les conditions techniques le permettent. Il faut inclure un témoin en parallèle ne renfermant pas la substance à tester (milieu d'essai seul). À l'issue d'intervalles de temps déterminés (par exemple 2 heures, 6 heures, 1 jour, 4 jours et 7 jours, pour l'essai à court terme, ainsi qu'à 14, 21 et 28 jours, par exemple, pour l'essai à long terme), on mesure la température, le pH et la concentration d'O₂ dissous dans chaque récipient, et on prélève au moins deux échantillons (par exemple 10 à 15 ml) à la seringue dans chacun d'entre eux. Il faut ensuite séparer les fractions... [*le reste du texte demeure inchangé*]. ».
- A10.6.2.1 Ajouter le nouveau paragraphe suivant à la fin de la section :
« Le taux de libération peut également être exprimé en fonction de la surface de la substance d'essai (par exemple, µg/mm²) pour permettre une comparaison des taux de libération entre différentes surfaces et dimensions de particules. ».
- A10.6.2.2 Modifier pour lire comme suit :
« A10.6.2.2 *Essai à long terme*
Il faut tracer la courbe des concentrations de métal dissous, à partir d'une concentration de 1 mg/l durant l'essai de 28 jours, en fonction du temps et déterminer, si possible, la cinétique de transformation/dissolution, conformément aux dispositions du A10.6.2.1. ».

Annexe 10, appendice

Insérer les références supplémentaires suivantes :

12. Skeaff, J. M., Hardy, D. J. et King, P. (2008), A new approach to the hazard classification of alloys based on transformation/dissolution. *Integr Environ Assess Manag*, 4: 75-93. https://doi.org/10.1897/IEAM_2007-050.1.

13. Skeaff, J., Adams, W. J., Rodriguez, P., Brouwers, T. et Waeterschoot, H. (2011), Advances in metals classification under the United Nations globally harmonized system of classification and labeling. *Integr Environ Assess Manag*, 7: 559-576. <https://Doi.org/10.1002/ieam.194>.
 14. Skeaff, J. M. et Beaudoin, R. (2015), Transformation/dissolution characteristics of a nickel matte and nickel concentrates for acute and chronic hazard classification. *Integr Environ Assess Manag*, 11: 130-142. <https://Doi.org/10.1002/ieam.1573>.
 15. Huntsman-Mapila, P., Skeaff, J. M., Pawlak, M. et Beaudoin, R. (2016), Addressing aquatic hazard classification for metals, metal compounds and alloys in marine systems, *Marine Pollution Bulletin* 109:550-557. <https://Doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.03.055>.
 16. Publications de l'OCDE sur l'environnement, la santé et la sécurité ; série sur les essais et l'évaluation n° 29. Guidance document on Transformation Dissolution of Metals and Metal Compounds in Aqueous media, juillet 2001.
-