



Section 4
Effets sur la santé

Essai n° 467:

Approches définies pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire

25 juin 2024

Lignes directrices de l'OCDE pour les essais
de produits chimiques



LIGNE DIRECTRICE DE L'OCDE POUR LES ESSAIS DE PRODUITS CHIMIQUES

Approches définies pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire

Table des matières

Projet de Ligne directrice mise à jour pour les approches définies : approches définies pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire.....	1
1. Introduction	2
1.1. Contexte général.....	2
1.2. Approches définies et scénarios d'utilisation figurant dans la Ligne directrice	5
1.3. Performance et applicabilité	7
1.3.1. Performance des approches définies.....	7
1.3.2. Domaine d'applicabilité des AD et des composantes des AD	8
1.3.3. Incertitudes liées aux approches définies.....	8
1.4. Bibliographie	9
2. PARTIE I – Approches définies 1 (AD 1) sur la base de propriétés physicochimiques et de données <i>in vitro</i>, applicables aux liquides non tensioactifs purs	12
2.1. AD 1	12
2.1.1. Résumé	12
2.1.2. Procédure d'interprétation des données	13
2.1.3. Description et limites des différentes sources d'information.....	16
2.1.4. Procédure de traitement des résultats limites dans les Lignes directrices utilisées pour l'AD 1	16
2.1.5. Capacité prédictive de l'AD 1 avec PCP/EpiOcular/LLBO par rapport à l'essai oculaire de Draize..	17
2.1.6. Capacité prédictive de l'AD 1 PCP/SkinEthic/LLBO par rapport à l'essai oculaire de Draize.....	17
2.1.7. Démonstration des compétences.....	18
2.1.8. Rapport d'application de l'AD	18
2.2. Bibliographie	20
3. PARTIE II – Approches définies 2 (AD 2) sur la base de données <i>in vitro</i>, applicables aux liquides non tensioactifs purs, et aux liquides et solides dissous dans l'eau	21
3.1. AD 2	21
3.1.1. Résumé	21
3.1.2. Procédure d'interprétation des données	21
3.1.3. Description et limites des différentes sources d'information.....	23
3.1.4. Procédure de traitement des résultats limites dans les Lignes directrices utilisées pour l'AD 2 STE/LLBO	24
3.1.5. Capacité prédictive de l'AD 2 STE/LLBO par rapport à l'essai oculaire de Draize	24
3.1.6. Substances d'épreuve de compétence.....	25
3.1.7. Rapport d'application de l'AD	25
3.2. Bibliographie	26
4. PARTIE III – Approches définies (ADS) sur la base de données <i>in vitro</i>, applicables aux solides purs..	27

4.1. ADS SkinEthic/LLBO.....	27
4.1.1. Résumé.....	27
4.1.2. Procédure d'interprétation des données.....	27
4.1.3. Description et limites des différentes sources d'information.....	29
4.1.4. Procédure de traitement des résultats limites dans les Lignes directrices utilisées pour les prédictions de l'ADS SkinEthic/LLBO.....	29
4.1.5. Capacité prédictive de l'ADS SkinEthic/LLBO par rapport à l'essai oculaire de Draize.....	29
4.1.6. Substances d'épreuve de compétence.....	30
4.1.7. Rapport d'application de l'AD.....	30
4.2. Bibliographie.....	31

1. Introduction

1.1. Contexte général

1. Évaluer le danger d'irritation oculaire et/ou de lésion oculaire grave nécessitait à l'origine d'utiliser des lapins albinos conformément à la méthode de l'essai oculaire de Draize (Ligne directrice de l'OCDE pour les essais 405) (1). On déterminait le potentiel de danger d'un produit chimique d'essai en étudiant son effet sur l'opacité cornéenne (OC), l'iritis (IR), la rougeur conjonctivale (RC) et le chémosis conjonctival (CC). En fonction de la gravité des effets et/ou de la période de leur réversibilité, on peut classer un produit chimique en lui appliquant les critères de classification relatifs aux lésions oculaires graves/à l'irritation oculaire établis par le Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) de l'Organisation des Nations Unies (ONU) (2). Le SGH ONU définit la catégorie 1 (Cat. 1)/lésions oculaires graves comme celle des produits causant des effets irréversibles (qui ne sont pas totalement réversibles dans un délai de 21 jours) sur les yeux et/ou des lésions oculaires graves. La catégorie 2 (Cat. 2)/irritation oculaire est définie comme celle des produits causant des effets réversibles (totalement réversibles dans un délai de 21 jours) sur les yeux et/ou une irritation oculaire. Cette catégorie peut être subdivisée en deux sous-catégories facultatives 2A (effets totalement réversibles dans un délai de 21 jours) et 2B (effets totalement réversibles dans un délai de 7 jours). Quand aucun critère de classification Cat. 1 ou Cat. 2 n'est satisfait, il n'est pas nécessaire de classer le produit chimique d'essai, ce qui veut dire qu'il peut être considéré comme « non classé » (NC).

2. En 2022, une méthode *in vitro* autonome (LD 492B) a été adoptée pour l'identification des produits chimiques ne requérant pas de classification (SGH ONU « non classé »), requérant une classification pour irritation de l'œil (SGH ONU Cat. 2) et requérant une classification pour lésions oculaires graves (SGH ONU Cat. 1). De plus plusieurs Lignes directrices pour les essais (LD) décrivant des méthodes *in vitro* ont été adoptées pour aider à identifier les produits chimiques d'essai induisant des lésions oculaires graves (Cat. 1 SGH ONU) ou les produits chimiques qu'il n'est pas nécessaire de ranger dans la classe de danger d'irritation oculaire et/ou de lésion oculaire grave (NC SGH ONU), notamment les LD 437, LD 438, LD 460, LD 491, LD 492, LD 494 et LD 496 (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Il est proposé que les données obtenues à l'aide de ces méthodes *in vitro* soient utilisées ensemble, ainsi qu'avec des sources d'information telles que les propriétés physicochimiques, les prédictions de méthodes *in silico* et les références croisées à des analogues chimiques, dans le cadre d'approches intégrées en matière d'essai et d'évaluation

(*Integrated Approaches to Testing and Assessment – IATA*) ou d'approches définies (AD) (11). Les résultats fournis par une source d'information en particulier ne peuvent pas être utilisés dans une AD s'il est clair que les produits chimiques concernés n'entrent pas dans les domaines d'applicabilité des méthodes, tels qu'ils sont précisés dans les Lignes directrices correspondantes. La prédiction d'une AD peut être utilisée seule ou en combinaison avec d'autres informations dans le cadre d'une IATA (11) ou conformément aux critères juridiques applicables.

3. Remplacer totalement l'essai sur œil de lapin *in vivo* (LD 405) par une seule méthode d'essai *in vitro* s'accompagne d'une difficulté majeure : la prédiction de l'appartenance à la catégorie intermédiaire (Cat. 2 SGH ONU). C'est pourquoi il est recommandé de recourir à des stratégies d'essai (approche descendante ou ascendante, par exemple) qui combinent les forces individuelles de plusieurs méthodes d'essai *in vitro* pour couvrir toutes les plages requises du potentiel d'irritation (12). Déterminer l'effet ou les effets *in vivo* les plus pertinents, en particulier sur la cornée, l'iris ou la conjonctive, est important pour élaborer des méthodes *in vitro* adéquates, puisque cela permet de mieux comprendre la relation entre les données *in vitro* et les données *in vivo* (13, 14). Pour cette raison, il est recommandé de prendre en considération les déterminants les plus importants des classifications Cat. 1 et Cat. 2 ainsi que la distribution des effets *in vivo* mesurés avec les produits chimiques ne nécessitant pas de classification quand on sélectionne des produits chimiques de référence aux fins de l'élaboration, l'évaluation et/ou la validation de méthodes et/ou de stratégies alternatives d'essai applicables aux lésions oculaires graves et à l'irritation oculaire (11) (voir « *In vivo reference data (Draize eye test)* » dans le *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage/Eye Irritation*) (15).

4. Les modes d'action conduisant à une irritation oculaire échappent encore à nos connaissances pour la plupart des produits chimiques et ne fournissent pas d'informations supplémentaires qui pourraient venir éclairer l'évaluation des méthodes d'essai et des AD : c'est pourquoi l'analyse des produits chimiques d'essai dans le cadre des AD de la présente Ligne directrice n'en tient pas compte (voir paragraphe 27 du *Supporting document* pour de plus amples informations).

5. Les résultats issus de sources d'information multiples peuvent être utilisés ensemble dans le cadre d'une AD pour prédire le potentiel de danger oculaire d'un produit chimique. Une AD est une procédure établie d'interprétation des données (modèle mathématique ou approche fondée sur des règles, par exemple), qu'on applique à des données (prédictions *in silico*, données *in chemico*, données *in vitro*, par exemple) produites avec un ensemble défini de sources d'information pour en tirer une prédiction sans qu'il soit nécessaire de recourir à un jugement d'expert. Les AD utilisent une combinaison de plusieurs méthodes dans le but de compenser certaines des limites que présente chaque méthode appliquée seule, et d'obtenir un résultat d'ensemble présentant un degré de confiance plus élevé. Les AD dont il est question ici fournissent des informations que l'on peut utiliser pour identifier le danger pour l'œil.

6. Les laboratoires d'essai doivent prendre en compte toutes les informations pertinentes disponibles sur le produit chimique d'essai, avant de conduire les études prescrites par une AD. Ces informations sont notamment l'identité et la structure chimique du produit chimique d'essai, ainsi que ses propriétés physicochimiques. Il convient de les prendre en compte pour déterminer si les différentes méthodes que l'AD reprend des lignes directrices de l'OCDE sont applicables au produit chimique d'essai.

7. Lors d'une identification du danger à partir des résultats d'un essai oculaire *in vivo* de Draize, d'un essai *in chemico*, d'un essai *in vitro* ou d'une approche *in silico*, d'une DA ou de toute combinaison de ces méthodes, les mêmes principes s'appliquent dans tous les cas, à savoir que toutes les informations pertinentes disponibles sur le produit chimique considéré doivent être prises en compte, ainsi que, si elles sont disponibles, les données toxicologiques dont on dispose sur les produits chimiques d'essai présentant des similarités de structure. Mais il convient aussi de respecter les exigences réglementaires spécifiques de la législation en vigueur.

8. Deux AD fondées sur des règles applicables aux liquides non tensioactifs et une AD pour les solides purs sont incluses dans cette Ligne directrice et décrites compte tenu de l'objectif réglementaire auquel elles répondent : l'identification du danger, c'est-à-dire la discrimination entre trois catégories du SGH ONU – la catégorie 1 des « lésions oculaires graves » (Cat. 1), la catégorie 2 de l'« irritation oculaire » (Cat. 2) et la catégorie « Non classé » (NC) applicable aux produits chimiques « ne nécessitant pas de classification et d'étiquetage » pour ce qui concerne l'irritation oculaire ou les lésions oculaires graves (2). On trouvera une description détaillée de l'évaluation et de l'examen des AD dans le *Supporting Document to the Test Guideline TG 467 on DAs for Serious Eye Damage/Eye Irritation* (15). Pour les liquides non tensioactifs, un ensemble de données relatives à au moins 86 produits chimiques – avec les prédictions des AD, des données sur chacune des sources d'information, des données sur l'essai oculaire de Draize obtenues après un processus poussé de curation et des propriétés physicochimiques – a été compilé et figure à l'**Annexe B (feuilles de calcul)** du *Supporting Document to the Test Guideline TG 467 on DAs for Serious Eye Damage and Eye Irritation* (15). Une liste de 109 solides avec des prédictions selon les DAs, des données sur les sources individuelles d'information, et des données ré-examinées du test de Draize ont été compilées et jointes dans l'**Annexe A (feuilles de calcul)** au *Supporting Document to the Test Guideline TG 467 on DAs for Serious Eye Damage and Eye Irritation* (15). Cette liste de produits chimiques a été utilisée pour évaluer la performance des AD. L'ensemble des liquides et solides considérés recouvre un large éventail de modes d'utilisation et de classes de produits chimiques, avec une vaste palette de groupes fonctionnels organiques (79 groupes organiques fonctionnels pour les liquides et 111 groupes organiques fonctionnels pour les solides) définis selon l'analyse de la boîte à outils QSAR de l'OCDE (version 3.2 ; <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>).

9. La diversité chimique de l'ensemble de données transparaît à travers la gamme des propriétés physicochimiques couvertes : petites et grosses molécules, ou encore substances hydrophobes et hydrophiles. De plus amples informations sur la caractérisation chimique de la base de données de référence sont disponibles à la **Section 5.1.2** du *Supporting Document to the Test Guideline TG 467 on DAs for Serious Eye Damage and Eye Irritation* (15).

10. D'autres AD pourront être incluses dans la présente Ligne directrice si elles sont adoptées lors de futures révisions.

1.2. Approches définies et scénarios d'utilisation figurant dans la Ligne directrice

11. Les AD décrites dans la version actuelle de la Ligne directrice sont les suivantes :
- **PARTIE I** – Approches définies 1 pour l'identification du danger oculaire sur la base de propriétés physicochimiques et de données *in vitro* (16), applicables aux liquides non tensioactifs purs (AD 1).
 - **PARTIE II** – Approche définie 2 pour l'identification du danger oculaire sur la base de données *in vitro* (17), applicable aux liquides non tensioactifs purs et aux solides et liquides dissous dans l'eau (AD 2).
 - **PARTIE III** – Approche définie pour l'identification du danger oculaire sur la base de données *in vitro* applicable aux solides purs (ADS).
12. L'AD 1 décrite dans cette Ligne directrice fait appel à une combinaison de méthodes d'essai décrites dans la LD 437 et la LD 492 de l'OCDE, ainsi qu'aux propriétés physicochimiques (PCP) du produit chimique d'essai. L'AD 2, quant à elle, fait appel à une combinaison de méthodes d'essai décrites dans la LD 437 et la LD 491 de l'OCDE. L'AD 1 et l'AD 2 englobent les méthodes d'essai validées suivantes : opacité et perméabilité de la cornée bovine (OPCB) avec opacimètre laser (LLBO)¹ d'après la LD 437, épithélium cornéen humain reconstitué (EChR) (test d'irritation de l'œil EpiOcular™ ou SkinEthic™) d'après la LD 492² et essai d'exposition de courte durée *in vitro* (STE) d'après la LD 491. Ces AD sont décrites ci-dessous comme AD1 PCP/EpiOcular/LLBO, AD1 PCP/SkinEthic/LLBO et AD2 STE/LLBO. L'ADS fait appel à une combinaison de méthodes décrites dans la LD 437 et la LD 492. Les méthodes utilisées dans l'ADS comprennent les méthodes validées suivantes : La OPCB LLBO³ de la LD 437 et la méthode TIO SkinEthic™ de la LD 492⁴, et est référencée ci-dessous comme ADS SkinEthic/LLBO. La transférabilité, la reproductibilité intralaboratoire et la reproductibilité interlaboratoire de chaque méthode d'essai ont été évaluées au cours de l'étude de validation correspondante (18, 19, 20, 21, 22).
13. Les AD décrites dans la présente Ligne directrice peuvent chacune être utilisées pour satisfaire aux exigences nationales relatives à l'identification des produits chimiques causant des lésions oculaires graves (c'est-à-dire, Cat. 1 SGH ONU), causant une irritation

¹ La procédure d'interprétation des données avec la méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine OP-KIT ne satisfait pas aux critères d'acceptabilité de la présente Ligne directrice donc n'est pas utilisée dans l'AD 1 et l'AD 2 (voir Annexe A du *Supporting document*).

² Les méthodes sur EChR de la LD 492 qui ont été intégrées à l'AD 1 sont le test d'irritation oculaire (TIO) EpiOcular™ et le test d'irritation oculaire avec épithélium cornéen humain (ECh) SkinEthic™, désignés comme méthodes de référence validées (MRV) sous les appellations respectives TIO EpiOcular™ (MRV1) et TIO ECh SkinEthic™ (MRV2) (7). Du fait de l'insuffisance des données les concernant, d'autres méthodes similaires incluses dans la LD 492 n'ont pas été utilisées pour l'analyse de l'AD 1.

³ La procédure d'interprétation des données de la méthode OPCB OP-KIT ne remplissait pas les critères d'acceptation pour la TG 467, et n'est donc pas utilisée pour l'ADS.

⁴ La procédure d'interprétation des données de la méthode TIO EpiOcular™ ne remplissait pas les critères d'acceptation pour la TG 467, et n'est donc pas utilisée pour l'ADS.

oculaire (Cat. 2 SGH ONU) ou ne nécessitant pas de classification (NC SGH ONU), même si elles affichent des niveaux de performance différents (voir les descriptions respectives de chaque AD pour de plus amples informations).

14. Les AD décrites dans la présente Ligne directrice ne sont pas conçues pour établir une distinction entre les catégories 2A et 2B.

15. Les AD1 et AD2 décrites dans la présente Ligne directrice sont applicables aux liquides (c'est-à-dire, produits chimiques pipetables) et l'ADS est applicables aux solides (c.à.d. produits chimiques non pipetables). Pour plus de détails, voir la **Section 2** du *Supporting document on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation* (15).

16. La performance de l'AD 1 PCP/Epiocular/LLBO pour ce qui est de faire la distinction entre les trois catégories du SGH de l'ONU a été évaluée avec 94 liquides non-tensioactifs (17 de Cat. 1, 22 de Cat. 2 et 55 NC) dont on connaissait les propriétés physicochimiques et pour lesquels on disposait de données relatives aux prédictions du TIO EpiOcular™, aux prédictions de la méthode OPCB LLBO (données disponibles pour tous les résultats classés *in vivo* mais manquantes pour 14/55 substances NC *in vivo*) et aux classifications fondées sur l'essai oculaire de Draize (pour de plus amples informations, voir la **Section 2** et l'**Annexe B.3** du *Supporting document on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation*) (15).

17. La performance de l'AD 1 PCP/SkinEthic/LLBO pour ce qui est de faire la distinction entre les trois catégories du SGH de l'ONU a été évaluée pour 86 liquides non-tensioactifs (17 de Cat. 1, 23 de Cat. 2 et 46 NC) dont on connaissait les propriétés physicochimiques et pour lesquels on disposait de données relatives aux prédictions du TIO ECh SkinEthic™, aux prédictions de la méthode OPCB LLBO (données disponibles pour tous les résultats classés *in vivo* mais manquantes pour 11/46 substances NC *in vivo*) et aux classifications fondées sur l'essai oculaire de Draize (pour de plus amples informations, voir la **Section 2** et l'**Annexe B.3** du *Supporting document on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation*) (15).

18. La performance de l'AD 2 STE/LLBO pour ce qui est de faire la distinction entre les trois catégories du SGH de l'ONU a été évaluée avec 164 liquides non-tensioactifs (17 de Cat. 1, 24 de Cat. 2 et 123 NC) pour lesquels on disposait de données relatives aux prédictions STE, aux prédictions de la méthode OPCB LLBO (données disponibles pour tous les résultats classés *in vivo* mais manquantes pour 67/123 substances NC *in vivo*) et aux classifications fondées sur l'essai oculaire de Draize (pour de plus amples informations, voir la **Section 2** et l'**Annexe B.3** du *Supporting document on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation*) (15).

19. La performance de l'ADS SkinEthic/LLBO décrite dans cette LD permettant de distinguer entre les trois catégories du SGH ONU a été évaluée au moyen de 109 solides (31 Cat.1, 18 Cat.2, 60 NC) pour lesquels les prédictions du TIO SkinEthic™, les prédictions du OPCB LLBO (disponibles pour toutes les résultats *in vivo* mais manquants pour 5/60 substances NC), et les classifications basées sur le test d'irritation oculaire de Draize sont disponibles (pour plus de détails, voir la **Section 2** et l'**Annexe B.3** du *Supporting document on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation*) (15).

1.3. Performance et applicabilité

1.3.1. Performance des approches définies

20. Le **Tableau 1.1** donne un aperçu des AD incluses dans la présente Ligne directrice, avec leurs sources d'information et le récapitulatif de leur performance par rapport aux données de référence de l'essai oculaire de Draize. Pour plus de précisions, voir la Partie I, Partie II et la Partie III de cette Ligne directrice, ainsi que le *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation* (15).

21. La performance des AD pour ce qui est de catégoriser les produits dans le SGH de l'ONU (Cat. 1, Cat. 2 ou NC) par rapport aux données de référence de l'essai oculaire de Draize a donné lieu à des exactitudes équilibrées de 69.2 % (AD 1 PCP/EpiOcular/LLBO), 75.2 % (AD 1 PCP/SkinEthic/LLBO) et 74.3 % (AD 2 STE/LLBO), et 66.7% (ADS SkinEthic/LLBO). On notera que le degré d'incertitude est plus élevé pour les exactitudes de Cat. 1 et Cat. 2 (prédictions correctes) que pour les exactitudes NC du fait du moindre nombre de produits chimiques de référence dans les catégories correspondantes. Il n'a cependant pas été possible d'augmenter ce nombre de produits chimiques en raison du peu de résultats disponibles pour l'essai oculaire de Draize avec une classification Cat. 1 ou Cat. 2. Des statistiques de performance détaillées sont fournies dans la **Partie I**, **Partie II** et la **Partie III** et à la **Section 5** du *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation* (15).

Tableau 1.1. Synthèse des performances des AD incluses dans cette LD – Identification du danger oculaire

AD	AD 1 PCP/EpiOcular/LLBO (N=94)	AD 1 PCP/SkinEthic/LLBO (N=86)	AD 2 STE/LLBO (N=164)	ADS SkinEthic/LLBO (N=109)
Sources d'information	propriétés physicochimiques, TIOL EpiOcular™ (LD 492), OPCB LLBO (LD 437)	propriétés physicochimiques, TIOL ECh SkinEthic™ (LD 492), OPCB LLBO ^a (LD 437)	STE (LD 491), OPCB LLBO (LD 437)	TIOS SkinEthic (LD 492), OPCB LLBO ^b (LD 437)
Applicabilité	Liquides purs non tensioactifs	Liquides purs non tensioactifs	Liquides purs non tensioactifs, liquides et solides dissous dans l'eau	Solides purs non tensioactifs
Performance par rapport à l'essai oculaire de Draize (classement correct)	70.5 % NC (N=55) 59.1 % Cat. 2 (N=22) 76.5 % Cat. 1 (N=17)	79.7 % NC (N=46) 68.7 % Cat. 2 (N=23) 76.5 % Cat. 1 (N=17)	85.3 % NC (N=123) 56.3 % Cat. 2 (N=24) 81.2 % Cat. 1 (N=17)	70.0 % NC (N=60) 52.3 % Cat. 2 (N=18) 77.4 % Cat. 1 (N=31)

^a BCOP LLBO fondé sur l'opacité uniquement, ^b BCOP LLBO fondé sur l'opacité et/ou la perméabilité

Note : Pour la performance, l'exactitude est la proportion de classements corrects dans chaque catégorie du SGH ONU.

TIOL : Test d'irritation de l'œil pour les liquides ; TIOS : Test d'irritation de l'œil pour les solides.

Solides : substance pure non-pipetable.

1.3.2. Domaine d'applicabilité des AD et des composantes des AD

22. L'AD 1 PCP/EpiOcular/LLBO et l'AD1 PCP/SkinEthic/LLBO ne sont pas applicable aux tensioactifs et aux solides. Elle sont applicables aux liquides purs, à l'exclusion des mélanges, des UVCB et des substances multiconstituants. Les propriétés physicochimiques des impuretés dont la concentration est > 5 % et < 20 % doivent aussi être déterminées. Ce n'est que lorsque toutes les composantes satisfont aux critères d'exclusion qu'un liquide peut être prédit NC ; dans tous les autres cas, poursuivre avec une méthode d'essai EChR.

23. L'AD 2 STE/LLBO n'est pas applicable aux tensioactifs et aux solides dispersés dans l'eau. Elle est applicable aux liquides non-tensioactifs purs, et aux liquides et solides dissous dans l'eau.

24. L'ADS SkinEthic/LLBO n'est pas applicable aux liquides, mais elle est applicable aux solides purs non tensioactifs (c.à.d. les substances non pipetables).

25. Les utilisateurs devraient se reporter aux limites applicables aux différentes méthodes d'essai *in vitro* telles que spécifiées dans la Ligne directrice correspondante. Les LD étant révisées à mesure que de nouvelles données deviennent disponibles, il convient de les consulter régulièrement. Il convient de toujours se référer à la version publiée la plus récente d'une LD. Les utilisateurs devraient aussi se reporter aux limites des différentes méthodes de mesure des propriétés physicochimiques, telles que spécifiées dans la Ligne directrice correspondante.

1.3.3. Incertitudes liées aux approches définies

26. De plus amples informations sur la façon d'accepter les résultats des différentes sources d'information pour déterminer le degré de confiance dans les prédictions des AD sont fournies à la **Section 2.1.4** , **Section 3.1.4** et à la **Section 4.1.4** et dans les Lignes directrices correspondantes (LD 437 ; LD 491 ; LD 492) (4, 7, 8).

1.4. Bibliographie

- (1) OECD (2023), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264185333-en>.
- (2) United Nations (UN) (2023). Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Tenth revised edition, New York and Geneva, United Nations Publications. Available at: [<https://unece.org/sites/default/files/2023-07/GHS%20Rev10e.pdf>]
- (3) OECD (2022), Test No. 492B: Reconstructed Human Cornea-like Epithelium (RHCE) Test Method for Eye Hazard Identification, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/0d603916-en>.
- (4) OECD (2023), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264203846-en>.
- (5) OECD (2023), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 438: Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264203860-en>.
- (6) OECD (2023), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 460: Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264185401-en>.
- (7) OECD (2023), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 491: Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264242432-en>.
- (8) OECD (2023), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264242548-en>.
- (9) OECD (2023), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 494: Vitrigel-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9f20068a-en>.
- (10) OECD (2023), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 496: In vitro Macromolecular Test Method for Identifying Chemicals Inducing Serious Eye Damage and Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/970e5cd9-en>.
- (11) OECD (2019). Series on Testing & Assessment No. 263: Guidance Document On Integrated Approaches to testing and assessment (IATA) for serious eye damage and eye irritation. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/series-testing-assessment-publications-number.htm>].
- (12) Scott, L., Eskes, C., Hoffmann, S., Adriaens, E., Alépée, N., Bufo, M., Clothier, R., Facchini, D., Faller, C., Guest, R., Harbell, J., Hartung, T., Kamp, H., Le Varlet, B., Meloni, M., McNamee, P.,

- Osborne, R., Pape, W., Pfannenbecker, U., Prinsen, M., Seaman, C., Spielmann, H., Stokes, W., Trouba, K., Van den Berghe, C., Van Goethem, F., Vassallo, M., Vinardell, P., Zuang, V. (2010). A Proposed Eye Irritation Testing Strategy to Reduce and Replace In Vivo Studies Using Bottom-Up and Top-Down Approaches. *Toxicol. In Vitro* 24, 1-9.
- (13) Adriaens, E., Barroso, J., Eskes, C., Hoffmann, S., McNamee, P., Alépée, N., Bessou-Touya, S., De Smedt, A., De Wever, B., Pfannenbecker, U., Tailhardat, M., Zuang, V. (2014). Retrospective Analysis of the Draize Test for Serious Eye Damage/Eye Irritation: Importance of Understanding the in vivo Endpoints Under UN GHS/EU CLP for the Development and Evaluation of In Vitro Test Methods. *Arch. Toxicol.* 88, 701-723.
- (14) Barroso, J., Pfannenbecker, U., Adriaens, E., Alépée, N., Cluzel, M., De Smedt, A., Hibatallah, J., Klaric, M., Mewes, K.R., Millet, M., Templier, M., McNamee, P. (2017). Cosmetics Europe compilation of historical serious eye damage/eye irritation in vivo data analysed by drivers of classification to support the selection of chemicals for development and evaluation of alternative methods/strategies: the Draize eye test Reference Database (DRD). *Arch. Toxicol.* 91, 521-547.
- (15) OECD (2022). Supporting Document for Evaluation and Review of Test Guideline 467 on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage/ Eye Irritation. Series on Testing and Assessment No. 354. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/series-testing-assessment-publications-number.htm>]
- (16) Alépée N, Adriaens E, Abo T, Bagley D, Desprez B, Hibatallah J, Mewes KR, Pfannenbecker U, Sala A, Van Rompay AR, Verstraelen S, McNamee P. (2019). 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. *Toxicology In Vitro* 59, 100-114. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.04.011.
- (17) Alépée N, Adriaens E, Abo T, Bagley D, Desprez B, Hibatallah J, Mewes KR, Pfannenbecker U, Sala A, Van Rompay AR, Verstraelen S, McNamee P. (2019). 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. *Toxicology In Vitro* 57, 154-163. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.02.019.
- (18) EC EURL ECVAM. (2014). The EURL ECVAM – Cosmetics Europe prospective validation study of Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE)-based test methods for identifying chemicals not requiring classification and labelling for serious eye damage/eye irritation: Validation Study Report. EUR 28125 EN ; doi :10.2787/41680. Available at : [<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC100280>].
- (19) Alépée, N., Leblanc, V., Adriaens, E., Grandidier, M.H., Lelièvre, D, Meloni, M., Nardelli, L., Roper, C.S, Santirocco, E., Toner, F., Van Rompay, A., Vinnall, J., Cotovio, J. (2016). Multi-laboratory validation of SkinEthic HCE test method for testing serious eye damage/eye irritation using liquid chemicals. *Toxicol. In Vitro* 31, 43-53.
- (20) Alépée, N., Adriaens, E., Grandidier, M.H., Meloni, M., Nardelli, L., Vinnall, C.J., Toner, F., Roper, C.S, Van Rompay, A.R., Leblanc, V., Cotovio, J. (2016). Multilaboratory evaluation of SkinEthic HCE test method for testing serious eye damage/eye irritation using solid chemicals and overall performance of the test method with regard to solid and liquid chemicals testing. *Toxicol. In Vitro* 34, 55-70.
- (21) Sakaguchi, H., Ota, N., Omori, T., Kuwahara, H., Sozu, T., Takagi, Y., Takahashi, Y., Tanigawa, K., Nakanishi, M., Nakamura, T., Morimoto, T., Wakuri, S., Okamoto, Y., Sakaguchi, M., Hayashi, T., Hanji, T., Watanabe, S., 2011. Validation study of the Short Time Exposure (STE) test to assess the eye irritation potential of chemicals. *Toxicol. In Vitro* 25, 796–809.

- (22) Adriaens E, Verstraelen S, Desprez B, Alépée N, Abo T, Bagley D, Hibatallah J, Mewes KR, Pfannenbecker U, Van Rompay AR (2021) Overall performance of Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Laser Light-Based Opacitometer (LLBO) test method with regard to solid and liquid chemicals testing. *Toxicol. In Vitro* 70, 105-044. Doi: 10.1016/j.tiv.2020.105044. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33130054.

2. PARTIE I – Approches définies 1 (AD 1) sur la base de propriétés physicochimiques et de données *in vitro*, applicables aux liquides non tensioactifs⁵ purs

27. La Partie I de la présente LD porte sur l'AD 1, qui a pour objet l'identification du danger, c'est-à-dire le fait d'établir une distinction entre le potentiel de lésions oculaires graves et le potentiel d'irritation oculaire (ou l'absence de ces potentiels) de produits chimiques d'essai, spécifiquement les liquides non tensioactifs purs, sur la base de propriétés physicochimiques et de données *in vitro*. Une présentation succincte de l'AD 1 pour l'identification du danger est proposée ci-après ; pour plus de précisions, on se reportera au *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage/Eye Irritation* (1).

2.1. AD 1

2.1.1. Résumé

28. L'AD 1 doit permettre d'identifier, sans recourir à l'expérimentation animale, le danger d'irritation oculaire d'un produit chimique d'essai, à savoir s'il est de Cat. 1, de Cat. 2 ou NC dans le SGH ONU. La procédure d'interprétation des données n'est pas conçue pour fournir des informations supplémentaires sur l'appartenance aux sous-catégories 2A et 2B de la Cat. 2.

29. L'AD 1 décrite dans la présente LD fait appel à une combinaison d'une et/ou de trois propriétés physicochimiques avec les résultats de deux méthodes d'essai *in vitro* (EChR et OPCB LLBO) pour l'identification du potentiel de danger oculaire de substances liquides non tensioactives, principalement à des fins de classification et d'étiquetage, sans recourir à l'expérimentation animale (1). Les propriétés physicochimiques peuvent être tirées de bases de données publiques, être déterminées par de nouvelles études expérimentales ou être prédites au moyen de méthodes de calcul (relations (quantitatives) structure-activité, ou (Q)SAR, par exemple). Les modèles EChR qui sont inclus dans l'AD 1 sont le test d'irritation oculaire (TIOL) EpiOcular™ et le TIOL avec épithélium cornéen humain (ECh) SkinEthic™, désignés dans la présente LD comme méthodes de référence validées (MRV) sous les appellations respectives de TIO EpiOcular™ (MRV1 ; LD 492 de l'OCDE) et TIO ECh SkinEthic™ (MRV2 ; LD 492 de l'OCDE) (2). En outre, la méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine (OPCB) avec opacimètre laser (LLBO) est utilisée (LD 437 de l'OCDE) (3).

30. La comparaison des résultats de l'AD 1 PCP/EpiOcular/LLBO effectuée pour 94 produits chimiques avec les données de référence post-curation de l'essai oculaire de Draize a donné lieu à une exactitude équilibrée de 68.7 % (voir le **Tableau 2.1**). La comparaison des résultats de l'AD 1 PCP/SkinEthic/LLBO effectuée pour 86 produits chimiques avec les données de référence post-curation de l'essai oculaire de Draize a donné lieu à une exactitude équilibrée de 75.0 % (voir le **Tableau 2.2**).

⁵ Un tensioactif – aussi appelé agent de surface ou agent mouillant – est une substance, par exemple un détergent, qui peut réduire la tension superficielle de l'eau et lui permettre ainsi de former une mousse ou de pénétrer dans des solides.

2.1.2. Procédure d'interprétation des données

31. La procédure d'interprétation des données qui est appliquée utilise les résultats des modèles prédictifs de chacune des méthodes d'essai définies dans les LD et/ou des informations sur les propriétés physicochimiques. Un logigramme de l'AD 1 est présenté dans la Figure 2.1. Les règles d'exclusion fondées sur les propriétés physicochimiques, établies sur la base de la solubilité dans l'eau (SE) ou d'une combinaison du coefficient de partage octanol-eau (LogP), de la pression de vapeur (PV) et de la tension de surface (TS) du liquide pur, sont utilisées dans une première étape pour identifier les produits chimiques liquides sans potentiel de lésions oculaires graves ou d'irritation oculaire (on trouvera une description détaillée à la Section 5.1.2 du *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation*) (5). Les liquides non identifiés comme NC d'après les règles d'exclusion fondées sur les propriétés physicochimiques sont ensuite évalués au moyen d'une méthode d'essai EChR (TIO EpiOcular™ ou TIO SkinEthic™) à l'étape 2. Les liquides qui donnent lieu à une viabilité tissulaire > 60 % sont classés NC. Les liquides à l'origine d'une viabilité tissulaire ≤ 60 % sont ensuite évalués au moyen de la méthode d'essai OPBC LLBO dans une troisième étape. Les liquides qui provoquent une opacité > 145 sont prédits comme appartenant à la Cat. 1 et les liquides restants sont attribués à la Cat. 2. On notera qu'il est également possible de débiter par une méthode EChR et de passer ensuite aux règles d'exclusion physicochimiques si la viabilité tissulaire mesurée avec TIO EpiOcular™ ou TIO SkinEthic™ est > 60 % (Figure 2.2). Dans ce cas, lorsqu'une méthode EChR est utilisée comme première étape et que la viabilité tissulaire est > 60 %, la prédiction est basée sur la méthode d'essai appliquée seule.

Figure 2.1. Logigramme de l'option 1 de l'AD 1

Étape 1, règles d'exclusion physicochimiques (SE : solubilité dans l'eau, en mg/mL ; ou LogP : coefficient de partage octanol-eau / PV : pression de vapeur, en mm Hg/ TS : tension de surface du liquide pur, en dyne/cm) pour l'identification des NC. Étape 2, méthode d'essai EChR TIOL utilisée pour l'identification des NC. Étape 3, OPCB LLBO pour l'identification des Cat. 1.

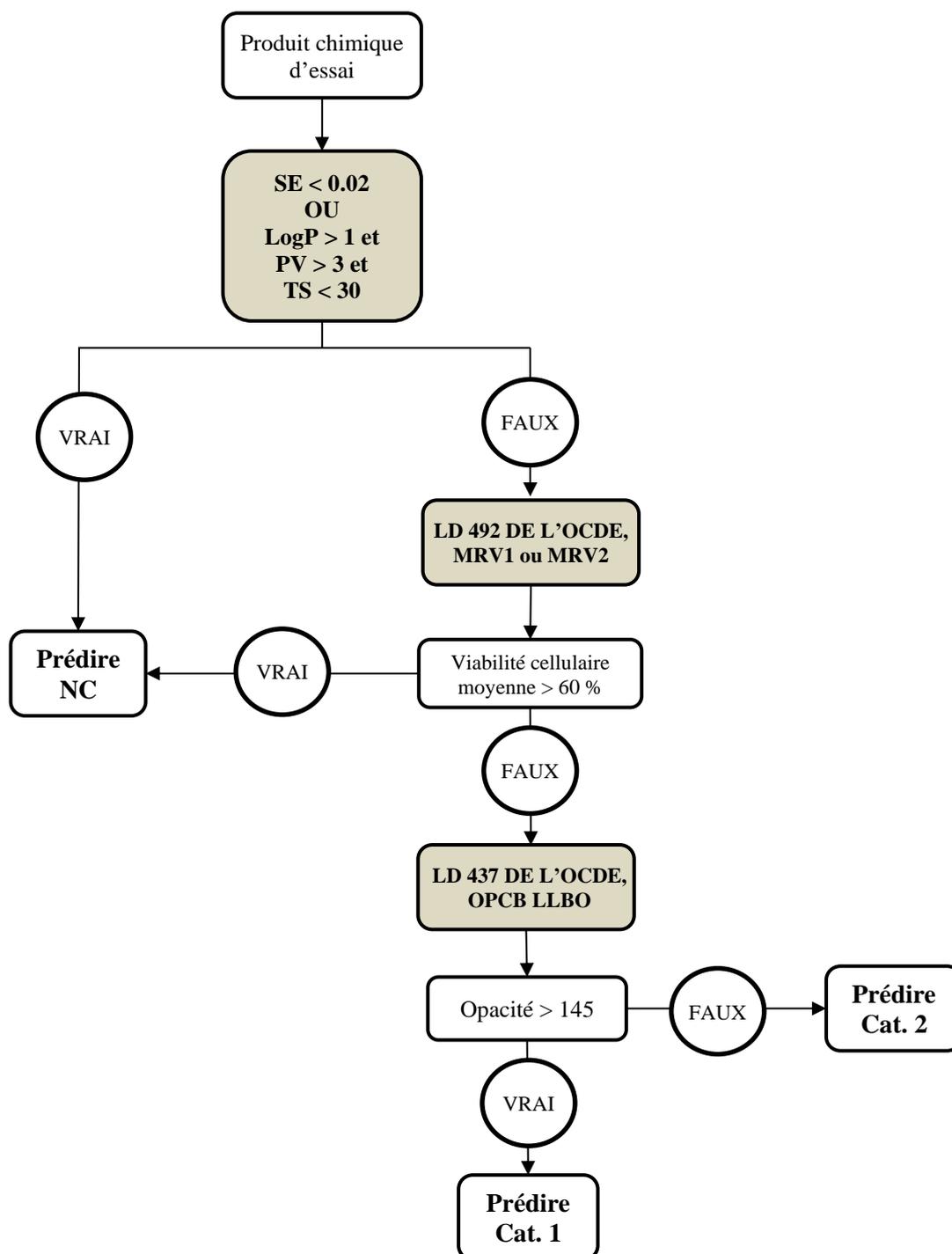
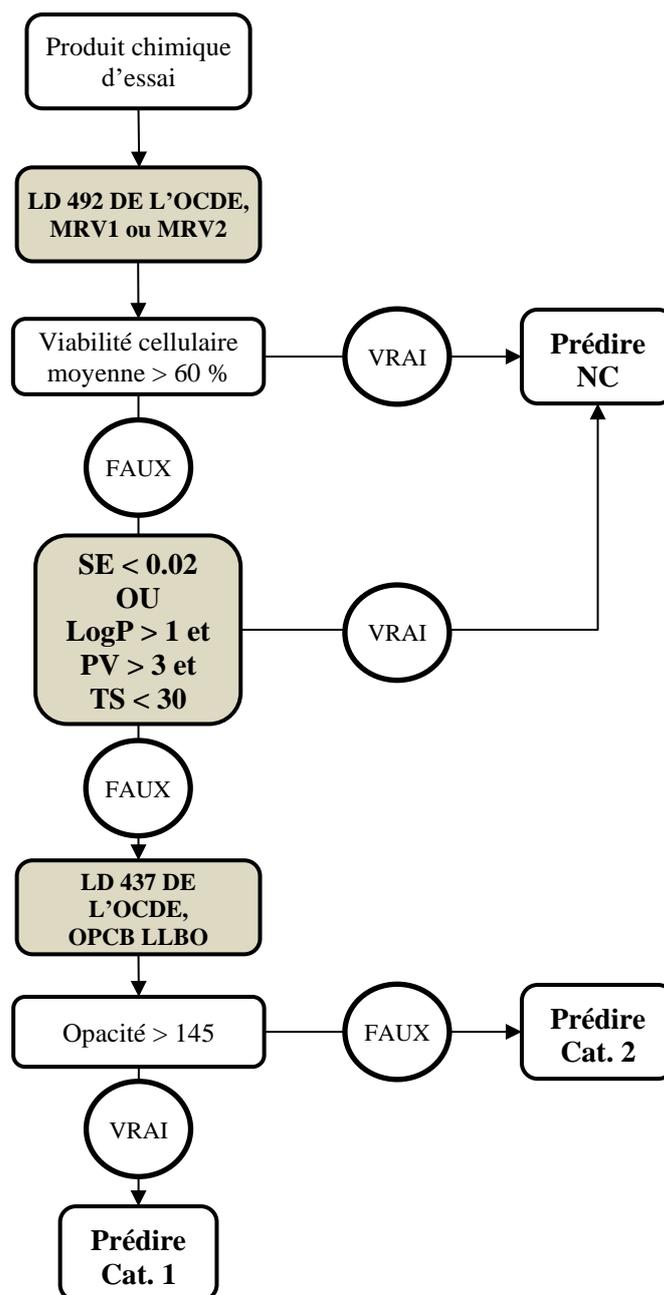


Figure 2.2. Logigramme de l'option 2 de l'AD 1.

Étape 1, méthode d'essai EChR TIOL utilisée pour l'identification des NC. Étape 2, règles d'exclusion physicochimiques (SE : solubilité dans l'eau, en mg/mL ; ou LogP : coefficient de partage octanol-eau / PV : pression de vapeur, en mm Hg / TS : tension de surface du liquide pur, en dyne/cm) pour l'identification des NC. Étape 3, OPCB LLBO pour l'identification des Cat. 1



2.1.3. Description et limites des différentes sources d'information

32. Les sources d'information de l'AD sont les propriétés physicochimiques et les méthodes d'essai décrites dans les LD de l'OCDE pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire ou leur absence (LD 437 et 492 de l'OCDE) (2, 3). On y retrouvera les protocoles détaillés.

33. Les méthodes d'essai *in vitro* issues de ces LD qui ont été caractérisées et reprises dans l'AD 1 sont les suivantes :

- Méthodes d'essai EChR TIOL: ces méthodes mesurent la capacité à induire la cytotoxicité. Si des résultats limites sont obtenus, des essais supplémentaires doivent être conduits, comme indiqué dans la LD 492 de l'OCDE (2).
- Méthode OPCB LLBO : le potentiel de danger oculaire d'un produit chimique d'essai est mesuré par sa propension à provoquer l'opacité et la perméabilité d'une cornée bovine isolée. On notera que seule la mesure de l'opacité est prise en compte dans les AD. Si des résultats limites sont obtenus pour les mesures de l'opacité, des essais supplémentaires doivent être conduits, comme indiqué dans la LD 437 de l'OCDE (3).

34. Toute restriction concernant le domaine d'applicabilité identifiée dans les méthodes d'essai des LD correspondantes (LD 437, LD 492) et les méthodes d'analyse aux fins de la mesure des propriétés physicochimiques (LD 104, LD 105, LD 107, LD 115, LD 117, LD 123) est applicable à la présente LD (2, 3).

35. Les laboratoires sont tenus d'effectuer les mesures des propriétés physicochimiques conformément aux lignes directrices (LD) de l'OCDE et de préparer des rapports d'essai contenant les informations demandées dans les sections « Résultats et rapport » de chaque LD (voir l'Annexe E). Les propriétés physicochimiques doivent être prédites au moyen de modèles fondés sur les cinq principes de l'OCDE applicables aux modèles QSAR, et pouvant produire des rapports au format QMRF (*QSAR Model Reporting Format*).

2.1.4. Procédure de traitement des résultats limites dans les Lignes directrices utilisées pour l'AD 1

36. La décision d'utiliser ou non chaque élément d'information est régie par les domaines d'applicabilité décrits dans les LD des méthodes *in vitro* respectives (LD 437, LD 492) (2, 3). Même pour les substances qui entrent dans le domaine d'applicabilité, les résultats des essais sont intrinsèquement sujets à des variations : ces variations accroissent l'incertitude associée aux résultats, en particulier à proximité d'un seuil (de classification), c'est-à-dire dans une plage de valeurs limites. Les procédures suivantes, décrites dans les LD des sources d'information respectives, ont été mises en place pour contrôler le degré d'incertitude.

- LD 492 (EChR TIOL) : un seul essai réalisé à l'aide d'au moins deux réplicats de tissu devrait suffire pour un produit chimique d'essai dont les résultats sont sans équivoque. En revanche, dans le cas de résultats ambigus, tels que des mesures non concordantes pour les différents réplicats et/ou un pourcentage moyen de viabilité égal à 60 ± 5 %, un deuxième essai doit être envisagé, voire un troisième en cas de résultats discordants entre les deux premiers essais.
- LD 437 (OPCB LLBO) : prédiction de Cat. 1 du SGH ONU basée sur l'opacité (Lux/7, opacité moyenne > 145), mais avec l'une des trois cornées présentant une

opacité (Lux/7) < 130 ; dans le cas de résultats équivoques dans la première expérience, une deuxième expérience devrait être considérée, ainsi qu'une troisième en cas de prédictions discordantes entre les deux premières expériences.

2.1.5. Capacité prédictive de l'AD 1 avec PCP/EpiOcular/LLBO par rapport à l'essai oculaire de Draize

37. La capacité prédictive de l'AD 1 avec PCP/EpiOcular/LLBO est évaluée par comparaison avec les données produites par l'essai oculaire de Draize (voir le **Tableau 2.1**) (voir la **Section 2.1** et l'**Annexe B.3** du *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage/Eye Irritation*) (15). Les statistiques de performance sont fournies pour les prédictions pondérées par comparaison avec les données de référence de l'essai oculaire de Draize. On trouvera les prédictions de l'AD pour certains produits chimiques ainsi que d'autres précisions à la **Section 5** et à l'**Annexe B.2** du *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage/Eye Irritation pour les liquides* (5).

Tableau 2.1. Performance de l'AD 1 PCP/EpiOcular/LLBO avec par rapport aux données de référence de l'essai oculaire de Draize

SGH ONU	Prédiction au moyen de l'AD 1 avec PCP/EpiOcular/LLBO ^b		
	Cat. 1	Cat. 2	NC
Cat. 1 (N=17), % ^a (n/N)	76.5 % (13.0/17.0)	23.5 % (4.0/17.0)	0.0 % (0.0/17.0)
Cat. 2 (N=22), % ^a (n/N)	27.3 % (6.0/22.0)	59.1 % (13.0/22.0)	13.6 % (3.0/22.0)
NC (N=55), % ^a (n/N)	5.5 % (3.0/55.0)	24% (13.2/55.0) ^b	70.5 % (38.8/55.0)

Exactitude équilibrée globale de 68.7 %

^a La proportion indiquée est basée sur un calcul pondéré qui prend en compte (lorsqu'ils existent) les résultats multiples d'une source d'information individuelle pour un produit chimique donné, après application d'un facteur de correction faisant en sorte que tous les produits chimiques aient une pondération de 1. Pour améliorer la lisibilité des chiffres fournis dans le tableau, les nombres n/N ont été arrondis, par conséquent ils peuvent dévier légèrement par rapport au pourcentage correspondant au calcul pondéré.

^b Protocol EpiOcularTM TIOL pour les liquides.

Note 1 : La performance est la même pour les deux versions de la procédure d'interprétation des données (Graphiques 2.1 et 2.2).

2.1.6. Capacité prédictive de l'AD 1 PCP/SkinEthic/LLBO par rapport à l'essai oculaire de Draize

38. La capacité prédictive de l'AD 1 avec PCP/SkinEthic/LLBO est évaluée par comparaison avec les données produites par l'essai oculaire de Draize (voir le **Tableau 2.2**) (voir la **Section 2.1** et l'**Annexe B.3** du *Supporting document to the Guideline (GL) on*

Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage/Eye Irritation). Les statistiques de performance sont fournies pour les prédictions pondérées par comparaison avec les données de référence de l'essai oculaire de Draize. On trouvera les prédictions de l'AD pour certains produits chimiques ainsi que d'autres précisions à la **Section 5** et à l'**Annexe B.2** du *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage/Eye Irritation*.

Tableau 2.2. Performance de l'AD 1 PCP/SkinEthic/LLBO par rapport aux données de référence de l'essai oculaire de Draize

SGH ONU	Prédiction au moyen de l'AD 1 PCP/SkinEthic/LLBO ^b		
	Cat. 1	Cat. 2	NC
Cat. 1 (N=17), % ^a (n/N)	76.5 % (13.0/17.0)	23.5 % (4.0/17.0)	0.0 % (0.0/17.0)
Cat. 2 (N=23), % ^a (n/N)	30.4 % (7.0/23.0)	68.7 % (15.8/23.0)	0.9 % (0.2/23.0)
NC (N=46), % ^a (n/N)	3.1 % (1.4/46.0)	17.2 (7.9/46.0) ^b	79.7 % (36.7/46.0)

Exactitude équilibrée globale de 75.0 %

^a La proportion indiquée est basée sur un calcul pondéré qui prend en compte (lorsqu'ils existent) les résultats multiples d'une source d'information individuelle pour un produit chimique donné, après application d'un facteur de correction faisant en sorte que tous les produits chimiques aient une pondération de 1. Pour améliorer la lisibilité des chiffres fournis dans le tableau, les nombres n/N ont été arrondis, par conséquent ils peuvent dévier légèrement par rapport au pourcentage correspondant au calcul pondéré.

^b Protocol SkinEthic™ TIOL pour les liquides.

Note 1 : La performance est la même pour les deux versions de la procédure d'interprétation des données (Graphiques 2.1 et 2.2).

Note 2 : Pour plus de précisions sur la performance par catégorie (identification correcte intracatégorie, identification correcte extracatégorie et exactitude équilibrée), voir la **Section 5** du *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation*.

2.1.7. Démonstration des compétences

39. L'AD 1 fait appel à une procédure d'interprétation des données simple, basée sur des règles, ne nécessitant pas de jugement d'expert. Les substances d'épreuve de compétence relatives aux différentes sources d'information sont définies dans les LD correspondantes (2, 3). La démonstration de compétence pour ces sources d'information vaut démonstration de compétence pour l'AD.

2.1.8. Rapport d'application de l'AD

40. Le rapport d'application de l'AD doit comporter au minimum les éléments suivants :

- Identification du produit chimique d'essai (nom du produit chimique, formule structurale, composition, isomères, pureté, identité chimique des impuretés avec

leurs quantités si elles sont connues, numéro CAS, numéro de série et de lot, et autres identifiants pertinents).

- L'option de l'AD 1 utilisée et la méthode EChR utilisée.
- Rapports des différents essais réalisés selon chaque LD (LD 437 et 492 de l'OCDE). On notera que l'identité du produit chimique mentionnée dans chaque rapport doit correspondre à celle indiquée ci-dessus.
- Rapports des différents essais relatifs aux propriétés physicochimiques, contenant les éléments d'information requis dans les LD de l'OCDE correspondantes (Annexe E).
- Discussion de toute incertitude dans les données sur les méthodes *in vitro* et les propriétés physicochimiques appliquées dans l'AD utilisée.
- Résultats de l'application de l'AD, notamment discussion de toute incertitude dans l'AD appliquée et de l'incidence prédite de cette incertitude (surclassification ou sous-classification, par exemple).
- Tout écart ou adaptation par rapport à l'AD.
- Conclusion

2.2. Bibliographie

1. Alépée N, Adriaens E, Abo T, Bagley D, Desprez B, Hibatallah J, Mewes KR, Pfannenbecker U, Sala A, Van Rompay AR, Verstraelen S, McNamee P. (2019). 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. *Toxicology In Vitro* 59, 100-114. doi: 10.1016/j.tiv.2019.04.011.
2. OECD (2013), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264242548-en>.
3. OECD (2023), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264203846-en>.
4. OECD (2014), Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models, OECD Series on Testing and Assessment, No. 69, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264085442-en>.
5. OECD (2022), Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation. Series on Testing and Assessment No. 354. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/series-testing-assessment-publications-number.htm>]

3. PARTIE II – Approches définies 2 (AD 2) sur la base de données *in vitro*, applicables aux liquides non tensioactifs⁶ purs, et aux liquides et solides dissous dans l'eau

41. La Partie II de la présente LD porte sur l'AD 2 STE/LLBO, qui a pour objet l'identification du danger, c'est-à-dire le fait d'établir une distinction entre le potentiel de lésions oculaires graves et le potentiel d'irritation oculaire (ou l'absence de ces potentiels) de produits chimiques d'essai, spécifiquement les liquides non tensioactifs purs, et les liquides et solides dissous dans l'eau, sur la base de données *in vitro*. Une présentation succincte de l'AD 2 pour l'identification du danger est proposée ci-après ; pour plus de précisions, on se reportera au *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage/Eye Irritation* (4).

3.1. AD 2

3.1.1. Résumé

42. L'AD 2 STE/LLBO doit permettre d'identifier, sans recourir à l'expérimentation animale, le danger d'irritation oculaire d'un produit chimique d'essai, à savoir s'il est de Cat. 1, de Cat. 2 ou NC dans le SGH ONU. La procédure d'interprétation des données n'est pas conçue pour fournir des informations supplémentaires sur l'appartenance aux sous-catégories 2A et 2B de la Cat. 2.

43. L'AD 2 STE/LLBO décrite dans la présente LD fait appel à une combinaison de deux méthodes d'essai *in vitro* (STE : LD 491 de l'OCDE et OPCB LLBO : LD 437 de l'OCDE) pour l'identification du potentiel de danger oculaire de substances liquides non tensioactives (pures), et de liquide et solides dissous dans l'eau, principalement à des fins de classification et d'étiquetage, sans recourir à l'expérimentation animale (1, 2, 3).

44. La comparaison des résultats de l'AD 2 STE/LLBO effectuée pour 164 produits chimiques avec les données de référence post-curation de l'essai oculaire de Draize a donné lieu à une exactitude équilibrée de 74.3 % (voir le **Tableau 3.1**).

3.1.2. Procédure d'interprétation des données

45. La procédure d'interprétation des données qui est appliquée utilise les résultats des modèles prédictifs de chacune des méthodes d'essai définies dans les LD (LD 437 et 491 de l'OCDE) (1, 2). Un logigramme de l'AD 2 STE/LLBO est présenté dans la Figure 3.1. La méthode d'essai STE est utilisée pour identifier les produits chimiques liquides sans potentiel de lésions oculaires graves ou d'irritation oculaire (NC : liquides donnant lieu à une viabilité cellulaire moyenne > 70 % à une concentration de 5 % et 0.05 %) ou pour identifier les produits chimiques liquides qui causent des lésions oculaires graves ou une irritation oculaire (Cat. 1 : liquides donnant lieu à une viabilité cellulaire moyenne ≤ 70 % à une concentration de 5 % et 0.05 %). Quand un produit chimique liquide donne lieu à une viabilité cellulaire moyenne ≤ 70 % à une concentration de 5 %, mais > 70 % à 0.05 %, il est nécessaire de recourir à la méthode OPCB LLBO. Les liquides qui provoquent une

⁶ Un tensioactif – aussi appelé agent de surface ou agent mouillant – est une substance, par exemple un détergent, qui peut réduire la tension superficielle de l'eau et lui permettre ainsi de former une mousse ou de pénétrer dans des solides.

opacité > 145 sont prédits comme appartenant à la Cat. 1 et les liquides restants sont attribués à la Cat. 2. On notera qu'il est également possible de débiter par la méthode d'essai OPCB LLBO puis de poursuivre avec la méthode d'essai STE : cette configuration de l'AD 2 STE/LLBO est présentée dans la Figure 3.2.

Figure 3.1. Logigramme de l'option 1 de l'AD 2 STE/LLBO: on applique la méthode d'essai STE puis la méthode d'essai OPCB LLBO

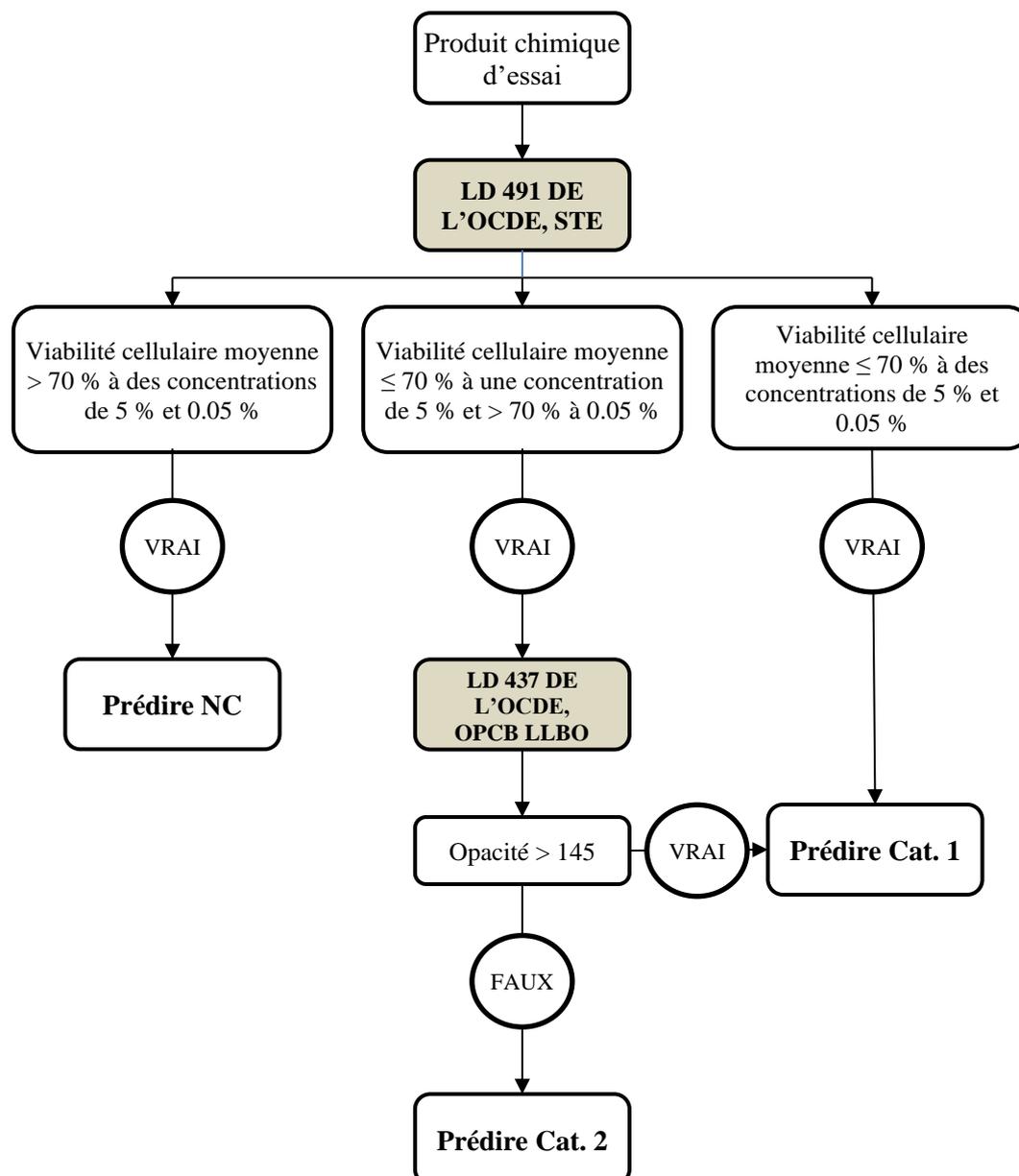
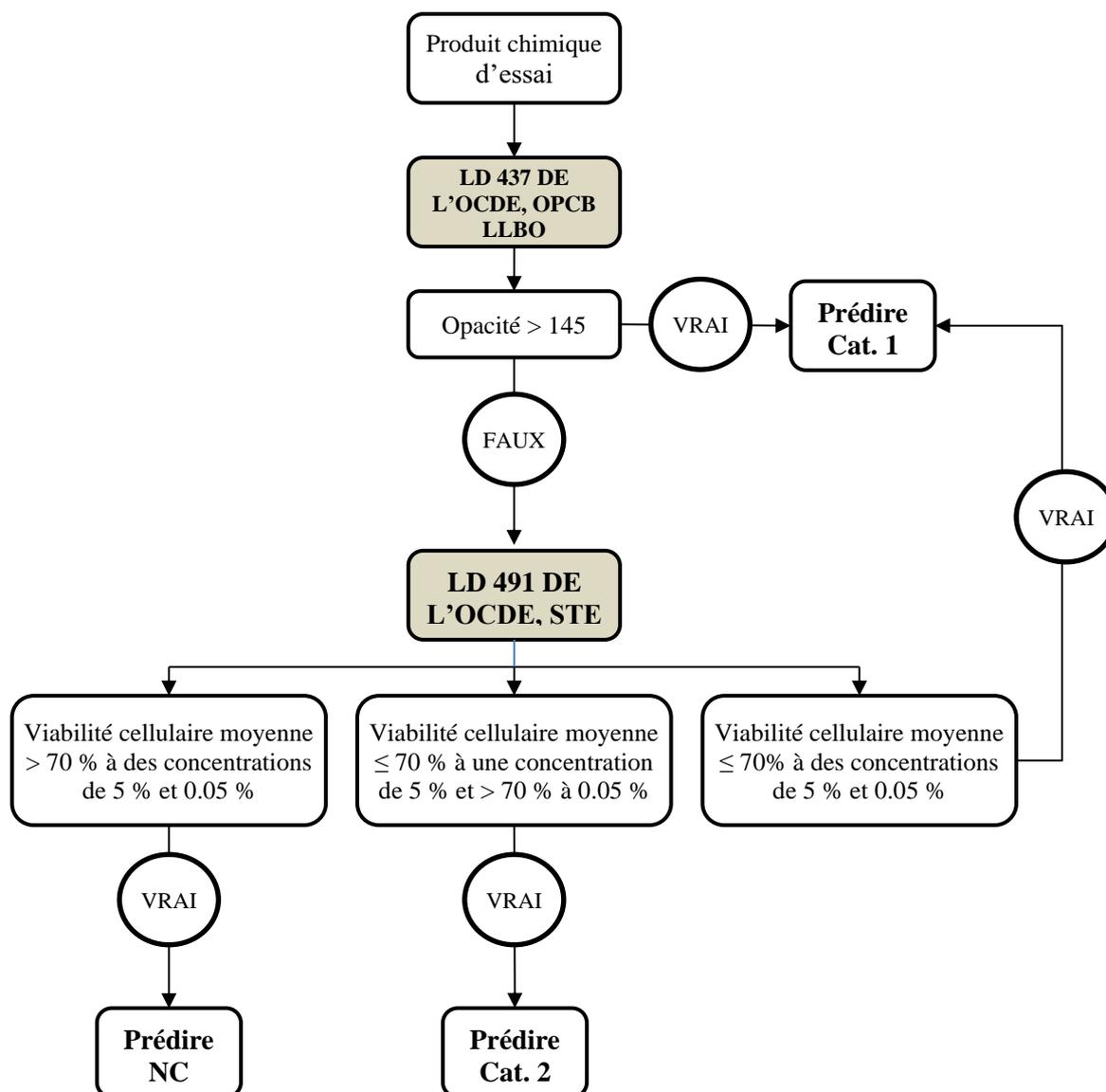


Figure 3.2. . Logigramme de l'option 2 de l'AD 2 STE/LLBO: on applique la méthode d'essai OPCB LLBO puis la méthode d'essai STE



3.1.3. Description et limites des différentes sources d'information

46. Les sources d'information de l'AD sont les méthodes d'essai décrites dans les LD de l'OCDE pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire ou leur absence (LD 437 et 491 de l'OCDE) (1, 2). On y retrouvera les protocoles détaillés.

47. Les méthodes d'essai issues de ces LD qui ont été caractérisées et reprises dans l'AD 2 STE/LLBO sont les suivantes :

- Méthode OPCB LLBO : le potentiel de danger oculaire d'un produit chimique d'essai est mesuré par sa propension à provoquer l'opacité et la perméabilité d'une cornée bovine isolée. On notera que seule la mesure de l'opacité est prise en compte dans l'AD 2. Si des résultats limites sont obtenus pour les mesures de l'opacité, des essais supplémentaires doivent être conduits, comme indiqué dans la LD 437 de l'OCDE (1).
- Méthode d'essai STE : le potentiel de danger oculaire d'un produit chimique d'essai est évalué sur la base de sa propension à provoquer une cytotoxicité sur une monocouche confluente de fibroblastes de cornée de lapin du Statens Seruminstitut (SIRC).

48. Toute restriction concernant le domaine d'applicabilité identifiée dans les LD correspondantes (LD 437, LD 491) est applicable à cette AD (1, 2).

3.1.4. Procédure de traitement des résultats limites dans les Lignes directrices utilisées pour l'AD 2 STE/LLBO

49. La décision d'utiliser ou non chaque élément d'information est régie par les limites pratiques décrites dans les LD des méthodes *in vitro* respectives (LD 437, LD 492) (1, 2). Même pour les substances qui entrent dans le domaine d'applicabilité, les résultats des essais sont intrinsèquement sujets à des variations : ces variations accroissent l'incertitude associée aux résultats, en particulier à proximité d'un seuil (de classification), c'est-à-dire dans une plage de valeurs limites. Les procédures suivantes, décrites dans les LD des sources d'information respectives, ont été mises en place pour contrôler le degré d'incertitude.

- LD 437 (OPCB LLBO) : prédiction de Cat. 1 du SGH ONU basée sur l'opacité (Lux/7, opacité moyenne > 145), mais avec l'une des trois cornées présentant une opacité (Lux/7) < 130 ; dans le cas de résultats équivoques dans la première expérience, une deuxième expérience devrait être considérée, ainsi qu'une troisième en cas de prédictions discordantes entre les deux premières expériences.
- LD 491 (STE) : l'écart-type de la viabilité cellulaire finale calculé sur la base de trois répétitions indépendantes est inférieur à 15 % pour les deux concentrations, 5 % et 0.05 %, du produit chimique d'essai. Si l'écart-type est supérieur ou égal à 15 %, les résultats ne doivent pas être utilisés et trois répétitions supplémentaires doivent être menées.

3.1.5. Capacité prédictive de l'AD 2 STE/LLBO par rapport à l'essai oculaire de Draize

50. La capacité prédictive de l'AD 2 STE/LLBO est évaluée par comparaison avec les données produites par l'essai oculaire de Draize (voir le **Tableau 3.1**) (voir la **Section 2.1** et l'**Annexe B.3** du *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage/Eye Irritation*)(4). Les statistiques de performance sont fournies pour les prédictions pondérées par comparaison avec les données de référence de l'essai oculaire de Draize. On trouvera les prédictions de l'AD pour certains produits chimiques ainsi que d'autres précisions à la **Section 5** et à l'**Annexe B.2** du *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage/Eye Irritation* (4).

Tableau 3.1. Performance de l'AD 2 STE/LLBO par rapport aux données de référence de l'essai oculaire de Draize

SGH ONU	Prédiction sur la base de l'AD 2 STE/LLBO		
	Cat. 1	Cat. 2	NC
Cat. 1 (N=17), % ^a (n/N)	81.2 % (13.8/17.0)	17.6 % (3.0/17.0)	1.2 % (0.2/17.0)
Cat. 2 (N=24), % ^a (n/N)	30.2 % (7.2/24.0)	56.3 % (13.5/24.0)	13.5 % (3.2/24.0)
NC (N=123), % ^a (n/N)	4.1 % (5.1/123.0)	(13.0/123.0) ^b	85.3 % (104.9/123.0)

Exactitude équilibrée globale 74.3 %

^a La proportion indiquée est basée sur un calcul pondéré qui prend en compte (lorsqu'ils existent) les résultats multiples d'une source d'information individuelle pour un produit chimique donné, après application d'un facteur de correction faisant en sorte que tous les produits chimiques aient une pondération de 1. Pour améliorer la lisibilité des chiffres fournis dans le tableau, les nombres n/N ont été arrondis, par conséquent ils peuvent dévier légèrement par rapport au pourcentage correspondant au calcul pondéré.

Note 1 : La performance a été obtenue avec la version de la procédure d'interprétation des données fournie dans le graphique 3.1.

Note 2 : Pour plus de précisions sur la performance par catégorie (identification correcte intracatégorie, identification correcte extracatégorie et exactitude équilibrée), voir la **Section 5** du *Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation*.

3.1.6. Substances d'épreuve de compétence

51. L'AD 2 STE/LLBO fait appel à une procédure d'interprétation des données simple, basée sur des règles, ne nécessitant pas de jugement d'expert. Les substances d'épreuve de compétence relatives aux différentes sources d'information sont définies dans les LD correspondantes (1, 2). La démonstration de compétence pour ces sources d'information vaut démonstration de compétence pour l'AD 2 STE/LLBO.

3.1.7. Rapport d'application de l'AD

52. Le rapport d'application de l'AD doit comporter au minimum les éléments suivants :

- Identification du produit chimique d'essai (nom du produit chimique, formule structurale, composition, isomères, pureté, identité chimique des impuretés avec leurs quantités si elles sont connues, numéro CAS, numéro de série et de lot, et autres identifiants pertinents).
- Description de l'option de l'AD 2 utilisée.
- Rapports des différents essais réalisés selon chaque LD (LD 437 et 492 de l'OCDE). On notera que l'identité du produit chimique mentionnée dans chaque rapport doit correspondre à celle indiquée ci-dessus.
- Discussion de toute incertitude dans les données sur les méthodes *in vitro* appliquées dans l'AD utilisée.

- Résultats de l'application de l'AD, notamment discussion de toute incertitude dans l'AD appliquée et de l'incidence prédite de cette incertitude (surclassification ou sous-classification, par exemple).
- Tout écart ou adaptation par rapport à l'AD.
- Conclusion

3.2. Bibliographie

1. OECD (2020), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264203846-en>.
2. OECD (2020), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 491: Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264242432-en>.
3. Alépée N, Adriaens E, Abo T, Bagley D, Desprez B, Hibatallah J, Mewes KR, Pfannenbecker U, Sala A, Van Rompay AR, Verstraelen S, McNamee P. (2019). 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. *Toxicology In Vitro* 57, 154-163. doi: 10.1016/j.tiv.2019.02.019.
4. OECD (2022). Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation. Series on Testing and Assessment No. 354. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/series-testing-assessment-publications-number.htm]

4. PARTIE III – Approches définies (ADS) sur la base de données *in vitro*, applicables aux solides purs⁷

53. La Partie III de la présente LD porte sur l'ADS SkinEthic/LLBO qui a pour objet l'identification du danger, c'est-à-dire le fait d'établir une distinction entre le potentiel de lésions oculaires graves et le potentiel d'irritation oculaire (ou l'absence de ces potentiels) de produits chimiques d'essai, spécifiquement les solides purs, sur la base de données *in vitro*. Une présentation succincte de l'ADS pour l'identification du danger est proposée ci-après ; pour plus de précisions, on se reportera au *Supporting document to the GL on DAS for Serious Eye Damage and Eye Irritation* (3).

4.1. ADS SkinEthic/LLBO

4.1.1. Résumé

54. L'ADS SkinEthic/LLBO doit permettre d'identifier, sans recourir à l'expérimentation animale, le danger d'irritation oculaire d'un produit chimique d'essai, à savoir s'il est de Cat. 1, de Cat. 2 ou NC dans le SGH ONU. La procédure d'interprétation des données n'est pas conçue pour fournir des informations supplémentaires sur l'appartenance aux sous-catégories 2A et 2B de la Cat. 2.

55. L'ADS SkinEthic/LLBO décrite dans la présente LD fait appel à une combinaison de deux méthodes d'essai *in vitro* (TIO ECh SkinEthic™ : LD 492 de l'OCDE et OPCB LLBO : LD 437 de l'OCDE) pour l'identification du potentiel de danger oculaire de solides purs, principalement à des fins de classification et d'étiquetage, sans recourir à l'expérimentation animale (1,2).

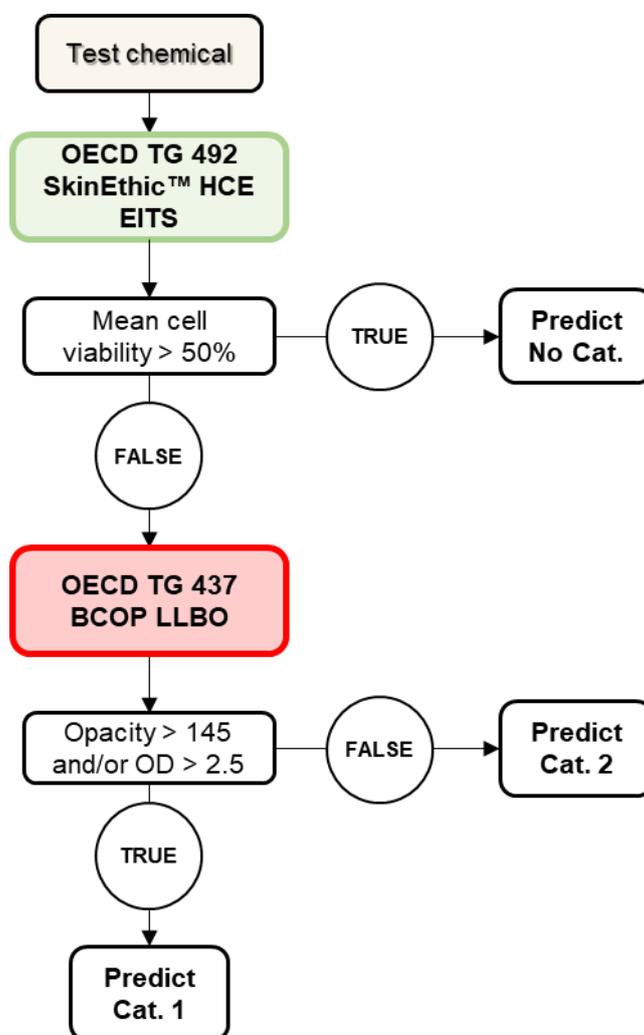
56. La comparaison des résultats de l'ADS SkinEthic/LLBO effectuée pour 109 produits chimiques avec les données de référence post-curation de l'essai oculaire de Draize a donné lieu à une exactitude équilibrée de 66.7 % (voir Tableau 4.1).

4.1.2. Procédure d'interprétation des données

57. La procédure d'interprétation des données utilise les résultats des modèles prédictifs de chacune des méthodes d'essai définies dans les LD (LD 437 et 492 de l'OCDE) (1, 2). Un logigramme de l'ADS SkinEthic/LLBO est présenté au graphique 4.1. La méthode d'essai TIO ECh SkinEthic™ est utilisée pour identifier les produits chimiques solides sans potentiel de lésions oculaires graves ou d'irritation oculaire (NC : solides donnant lieu à une viabilité tissulaire moyenne > 50 %). Quand un solide est associé à une viabilité tissulaire moyenne ≤ 50 %, il est nécessaire de recourir à la méthode OPCB LLBO. Les solides qui provoquent une opacité > 145 ou une DO > 2.5 ou à la fois une opacité > 145 et une DO > 2.5 sont prédits comme appartenant à la Cat. 1 et les solides restants sont attribués à la Cat. 2.

⁷ Un solide est un produit chimique d'essai que l'on ne peut pas pipeter.

Graphique 4.1. Logigramme de l'ADS SkinEthic/LLBO : commencer avec la méthode d'essai TIO ECh SkinEthic™ et poursuivre avec la méthode d'essai OPCB LLBO



4.1.3. Description et limites des différentes sources d'information

58. Les sources d'information de l'AD sont les méthodes d'essai décrites dans les LD de l'OCDE pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire ou leur absence (LD 492 et 437 de l'OCDE) (1, 2). On y retrouvera les protocoles détaillés.

59. Les méthodes d'essai issues de ces LD qui ont été caractérisées et reprises dans l'ADS SkinEthic/LLBO sont les suivantes :

- Méthode d'essai TIO ECh SkinEthic™ : cette méthode mesure la capacité à induire la cytotoxicité. Si des résultats limites sont obtenus, des essais supplémentaires doivent être conduits, comme indiqué dans la LD 492 de l'OCDE (1).
- Méthode OPCB LLBO : le potentiel de danger oculaire d'un produit chimique d'essai est mesuré par sa propension à provoquer l'opacité et la perméabilité d'une cornée bovine isolée. Si des résultats limites sont obtenus pour les mesures de l'opacité ou de la perméabilité, des essais supplémentaires doivent être conduits, comme indiqué dans la LD 437 de l'OCDE (2).

60. Toute restriction concernant le domaine d'applicabilité identifiée dans les LD correspondantes (LD 437, LD 492) est applicable à la présente LD (1, 2).

4.1.4. Procédure de traitement des résultats limites dans les Lignes directrices utilisées pour les prédictions de l'ADS SkinEthic/LLBO

61. La décision d'utiliser ou non chaque élément d'information est régie par les limites pratiques décrites dans les LD des méthodes *in vitro* respectives (LD 437, LD 492) (1, 2). Même pour les substances qui entrent dans le domaine d'applicabilité, les résultats des essais sont intrinsèquement sujets à des variations : ces variations accroissent l'incertitude associée aux résultats, en particulier à proximité d'un seuil (de classification), c'est-à-dire dans une plage de valeurs limites. Les procédures suivantes, décrites dans les LD correspondantes, ont été mises en place pour contrôler le degré d'incertitude.

- LD 492 (TIO ECh SkinEthic™) : un seul essai réalisé à l'aide d'au moins deux réplicats de tissu devrait suffire pour un produit chimique d'essai dont les résultats sont sans équivoque. En revanche, dans le cas de résultats ambigus, tels que des mesures non concordantes pour les différents réplicats et/ou un pourcentage moyen de viabilité tissulaire égal à 50 ± 5 %, un deuxième essai doit être envisagé, voire un troisième en cas de résultats discordants entre les deux premiers essais.
- LD 437 (OPCB LLBO) : prédiction de Cat. 1 du SGH ONU basée sur (i) l'opacité (Lux/7, opacité moyenne > 145), mais avec l'une des trois cornées présentant une opacité (Lux/7) < 130 ou (ii) la DO (DO moyenne > 2.5), mais avec l'une des trois cornées présentant une DO < 2.0 ; dans le cas de résultats équivoques dans la première expérience, une deuxième expérience devrait être considérée, ainsi qu'une troisième en cas de prédictions discordantes entre les deux premières expériences.

4.1.5. Capacité prédictive de l'ADS SkinEthic/LLBO par rapport à l'essai oculaire de Draize

62. La capacité prédictive de l'ADS SkinEthic/LLBO est évaluée par comparaison avec les données produites par l'essai oculaire de Draize (voir le Tableau 4.1) (voir le **Section 5.1** et l'**Annexe A.2** du *Supporting document to the GL on DAs for Serious Eye*

Damage and Eye Irritation for neat solids (3)). Les statistiques de performance sont fournies pour les prédictions pondérées par comparaison avec les données de référence de l'essai oculaire de Draize. On trouvera les prédictions de l'AD pour certains produits chimiques ainsi que d'autres précisions à la Section 7 et à l'Annexe A.2 du *Supporting document to the GL on DAs for Serious Eye Damage and Eye Irritation for neat solids* (3).

Tableau 4.1. Performance de l'ADS SkinEthic/LLBO par rapport aux données de référence de l'essai oculaire de Draize

SGH ONU	Prédiction au moyen de l'ADS SkinEthic/LLBO		
	Cat. 1	Cat. 2	NC
Cat. 1 (N=31), % ^a (n/N)	77.4 % (24.0/31.0)	22.6 % (7.0/31.0)	0.0 % (0.0/31.0)
Cat. 2 (N=18), % ^a (n/N)	29.5 % (5.3/18.0)	52.3 % (9.4/18.0)	18.2 % (3.3/18.0)
NC (N=60), % ^a (n/N)	1.7 % (1.0/60.0)	28.3 (17.0/60.0)	70.0 % (42.0/60.0)
Exactitude équilibrée globale 66.7 %			

^a La proportion indiquée est basée sur un calcul pondéré qui prend en compte (lorsqu'ils existent) les résultats multiples d'une source d'information individuelle pour un produit chimique donné, après application d'un facteur de correction faisant en sorte que tous les produits chimiques aient une pondération de 1. Pour améliorer la lisibilité des chiffres fournis dans le tableau, les nombres n/N ont été arrondis, par conséquent ils peuvent dévier légèrement par rapport au pourcentage correspondant au calcul pondéré.

4.1.6. Substances d'épreuve de compétence

63. L'ADS SkinEthic/LLBO fait appel à une procédure d'interprétation des données simple, basée sur des règles, ne nécessitant pas de jugement d'expert. Les substances d'épreuve de compétence relatives aux différentes sources d'information sont définies dans les LD correspondantes (1, 2). La démonstration de compétence pour ces sources d'information vaut démonstration de compétence pour l'AD.

4.1.7. Rapport d'application de l'AD

64. Le rapport d'application de l'AD doit comporter au minimum les éléments suivants :

- Identification du produit chimique d'essai (nom du produit chimique, formule structurale, composition, isomères, pureté, identité chimique des impuretés avec leurs quantités si elles sont connues, numéro CAS, numéro de série et de lot, et autres identifiants pertinents).
- Rapports des différents essais réalisés selon chaque LD (LD 437 et 492 de l'OCDE). On notera que l'identité du produit chimique mentionnée dans chaque rapport doit correspondre à celle indiquée ci-dessus.
- Discussion de toute incertitude dans les données sur les méthodes *in vitro* appliquées dans l'AD utilisée.

- Résultats de l'application de l'AD, notamment discussion de toute incertitude dans l'AD appliquée et de l'incidence prédite de cette incertitude (surclassification ou sous-classification, par exemple).
- Tout écart ou adaptation par rapport à l'AD.
- Conclusion

4.2. Bibliographie

- (1) OECD (2023), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264242548-en>.
- (2) OECD (2023), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264203846-en>.
- (3) OECD (2022). Supporting document to the Guideline (GL) on Defined Approaches (DAs) for Serious Eye Damage and Eye Irritation (Second Edition). Series on Testing and Assessment No. 354. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/series-testing-assessment-publications-number.htm>]