NATIONS UNIES **ST**

Distr.
GÉNÉRALE

Secrétariat

ST/SG/AC.10/C.4/2006/16
24 mai 2006

FRANÇAIS
Original: ANGLAIS ET FRANÇAIS

COMITÉ D'EXPERTS DU TRANSPORT DES MARCHANDISES DANGEREUSES ET DU SYSTÈME GÉNÉRAL HARMONISÉ DE CLASSIFICATION ET D'ÉTIQUETAGE DES PRODUITS CHIMIQUES

Sous-Comité d'experts du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques

Onzième session, 12(p.m.)-14 juillet 2006
point 2 b) de l'ordre du jour

MISE À JOUR DU SYSTÈME GÉNÉRAL HARMONISÉ DE CLASSIFICATION ET D'ÉTIQUETAGE DES PRODUITS CHIMIQUES

Dangers pour la santé

Sensibilisants forts ou faibles

Communiqué par l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OECD)

Le présent document évoque succinctement la sensibilisation respiratoire, mais porte essentiellement sur la sensibilisation cutanée.

Introduction

1. À l'heure actuelle, la plupart des pays/secteurs édictent des règles concernant les dangers relatifs à la sensibilisation, sans établir de différenciation entre les sensibilisants forts et faibles. Aux États-Unis, cependant, les biens de consommation relevant de la loi fédérale sur les substances dangereuses (FHSA - Federal Hazardous Substances Act) ne sont réglementés que s'ils sont considérés comme des sensibilisants forts.

2. Le système général harmonisé (SGH) préconise la classification des substances en sensibilisants respiratoires ou cutanés, sans différenciation concernant le pouvoir sensibilisant. Les sensibilisants cutanés peuvent être classés à l'aide de données animales ou humaines. Or, il n'existe aucun modèle animal permettant d'identifier les sensibilisants respiratoires à des fins réglementaires. La classification en fonction de cet effet repose essentiellement sur des données humaines. On considère que des résultats positifs dans le cadre d'études animales apportent des indications supplémentaires sur le potentiel de sensibilisation respiratoire. Dans bien des cas, il y a lieu de recourir au jugement d'experts afin de classer les sensibilisants cutanés ou respiratoires en appliquant un raisonnement fondé sur la force probante des

données (paragraphe 1.3.2.4.8 du SGH). “Aux fins de la classification, les données épidémiologiques fiables et l'expérience pratique disponible sur les effets des produits chimiques (par exemple données obtenues en milieu de travail, données provenant des bases de données sur les accidents) devraient être prises en compte pour évaluer les dangers d'un produit chimique sur la santé humaine. De manière générale, l'expérimentation humaine uniquement à des fins d'identification des dangers n'est pas acceptable.” (paragraphe 1.3.2.4.7 du SGH).

3. S'agissant d'harmoniser les systèmes existants de classification des dangers, le Groupe d'étude de l'OCDE sur l'harmonisation des systèmes de classification et d'étiquetage a traité la sensibilisation sans autre différenciation, notant qu'il n'existait pas à l'époque de méthode d'essai sur des animaux acceptée au niveau international qui puisse être utilisée pour déterminer le pouvoir sensibilisant (chapitre 3.4 du SGH). Toutefois, comme on peut le lire dans l'appendice au chapitre 2.4 du rapport de l'OCDE *Harmonized Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures*, les termes fort/faible renvoient notamment à la gravité des manifestations allergiques chez les êtres humains ou les animaux, ainsi qu'à la fréquence chez les populations exposées. Le texte suivant y figure à titre de référence :

> « 118. Il serait utile de développer le concept de classement par catégories des sensibilisants en tenant compte de leur pouvoir sensibilisant différent. Il pourrait être approprié de classer par exemple les sensibilisants respiratoires et cutanés dans l'une des catégories suivantes :
>
> Catégorie 1, Sensibilisant fort :
>
> Un sensibilisant fort serait caractérisé par :
>
> – une sensibilisation fréquente et/ou forte dans la population exposée ; ou
>
> – une probabilité de déclenchement d'une sensibilisation forte chez les êtres humains, indiquée par des essais sur les animaux ou par d'autres essais.
>
> Catégorie 2, Sensibilisant :
>
> Un sensibilisant faible à modéré serait caractérisé par :
>
> – une sensibilisation dont la fréquence ou la gravité sont faibles ou modérées dans la population exposée ; ou
>
> – une probabilité de déclenchement d'une sensibilisation faible ou modérée chez les êtres humains, indiquée par des essais sur les animaux ou par d'autres essais.
>
> 119. À l'heure actuelle, certaines autorités classent par catégories les sensibilisants forts. Toutefois, on n'a pas encore validé et accepté de systèmes faisant appel à des essais sur les animaux ou à d'autres essais pour ranger les sensibilisants dans des sous-catégories de la manière indiquée plus haut. Les travaux se poursuivent afin de mettre au point de tels modèles qui permettaient d'évaluer la puissance des allergènes de contact. »

4. En 2002, le Groupe de coordination de l'IOMC pour l'harmonisation des systèmes de classification et d'étiquetage des produits chimiques a noté que les critères de sensibilisation applicables aux substances devaient être remis en question afin de tenir compte des nouvelles informations disponibles et de l'évolution des méthodes d'essai visant à régler la question de la distinction entre les substances qui sont fortement sensibilisatrices et celles qui le sont moins. Une communication appropriée sur les dangers devait être envisagée lors des discussions sur les

critères et la disponibilité d'une méthode d'essai appropriée. Les Nations Unies (ST/SG/AC.10/C.4/2002/19, décembre 2002, Sous-comité des Nations Unies sur le SGH) ont chargé l'OCDE d'examiner l'utilisation de sensibilisants "forts versus faibles" dans le SGH. Ce mandat a été prolongé pour la période biennale 2005-2006 (ST.SG/AC.10/C.4/16). Il est formulé comme suit :

> « Sensibilisation forte versus faible
>
> Objectif : Examiner les informations disponibles concernant les substances fortement versus faiblement sensibilisatrices et, le cas échéant, proposer des révisions des critères de classification applicables aux substances sensibilisatrices respiratoires et cutanées. »

Informations de base sur les méthodes permettant de déterminer la puissance sensibilisante

Groupe d'experts allemands

5. L'approche définie dans le document établi par Schlede *et al.* résume les travaux accomplis sur 15 ans par un groupe d'experts allemands. Dans cette publication (Schlede et al. *Chemical substances and contact allergy - 244 substances ranked according allergenic potency*. (2003), *Toxicology* 193, 219-259), plus de 200 sensibilisants de contact ont été classés en fonction de la prévalence, de la puissance sensibilisante chez les animaux et les êtres humains et de la gravité de la réponse ainsi que de la réactivité croisée. Les déterminations ont été effectuées, sur la base du poids de la preuve, à partir de données cliniques humaines et des résultats de tests épicutanés (patch tests), ainsi que de données animales lorsqu'elles étaient disponibles.

1. Allergène important : (1) effet fortement allergisant démontré chez les êtres humains après une exposition courte et/ou quasiment négligeable compte tenu des données animales existantes ; (2) effet allergisant par contact fréquemment prouvé chez les êtres humains. Remarques : les données relatives aux êtres humains démontrent que dans les collectivités plus nombreuses, 1 % ou plus des patients réagissent positivement et que plusieurs études de cas indépendantes et données expérimentales relatives aux êtres humains sont disponibles.

2. Indication solidement étayée d'effets allergisants par contact : (1) effet allergisant par contact moins fréquemment prouvé chez les humains compte tenu des données animales positives existantes ; (2) capacité d'une substance d'induire des réactions croisées chez les êtres humains sans être elle-même un allergène important. Remarques : les données sur les êtres humains démontrent que dans les collectivités, moins de 1 % des patients réagissent positivement et que des études de cas indépendantes et/ou des données expérimentales obtenues sur des êtres humains sont disponibles.

3. Allergène de contact peu important ou effet allergisant par contact douteux en raison : (1) d'un effet allergisant par contact rarement prouvé chez les êtres humains ; (2) d'un effet douteux chez les êtres humains ; de données animales inexistantes ou inappropriées ; (3) de l'absence de données sur les êtres humains mais de données animales positives. Remarques : les données relatives aux êtres humains englobent les

résultats d'essais positifs isolés ainsi que des études de cas et données expérimentales isolées.

Groupe d'experts de l'UE sur la sensibilisation

6. Pour l'induction de la sensibilisation cutanée, le Groupe d'experts de l'UE a proposé un dispositif d'évaluation de l'activité sur 3 niveaux de dose, essentiellement fondé sur les résultats de l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (LLNA), du test de maximisation chez le cobaye (GPMT) ou de l'essai de Buehler. D'après le rapport du Groupe d'experts de l'UE (4-6 novembre 2002) :

« La conception du LLNA le rend mieux adapté que les essais sur cobaye prévus dans la ligne directrice pour classer les sensibilisants cutanés dans des catégories de puissances spécifiques. La raison en est que le LLNA est uniquement axé sur l'induction de la sensibilisation, intègre une évaluation de la relation dose-effet, et a un effet mesuré objectif et quantitatif. »

« La majorité des produits chimiques qui sont des sensibilisants cutanés tomberaient alors dans la catégorie correspondant à la valeur par défaut actuelle de 1 % pour l'étiquetage de la préparation avec la mention R43. Il conviendrait de définir 2 catégories supplémentaires pour les substances ayant une activité plus forte ; ces catégories correspondraient respectivement aux sensibilisants forts (>0.1 %) et extrêmes (>0.001 %). En ce qui concerne les préparations, l'étiquetage mentionnerait les sensibilisants cutanés modérés et forts de concentration supérieure ou égale à 10 ppm, et les sensibilisants cutanés extrêmes de concentration supérieure ou égale à 1 ppm. »

« Il n'existe qu'une faible corrélation entre les seuils de déclenchement et le pouvoir d'induction. La variation des seuils de déclenchement entre les individus est très grande et dépend de nombreux facteurs, le pouvoir sensibilisant n'en étant qu'un parmi d'autres. D'autres facteurs influent sur le déclenchement, notamment la durée, l'étendue et le site d'exposition, l'état de la peau et le degré de sensibilisation spécifique. Pour cette raison, le Groupe d'experts a estimé qu'il serait inopportun de définir les seuils de déclenchement comme une fonction de la puissance de sensibilisation cutanée. »

« Les données humaines ne devraient normalement être utilisées que pour reclasser une substance dans une catégorie d'activité supérieure. La proposition du Groupe d'experts de l'UE ne tient pas compte des aspects relatifs à la gravité de la réponse ou à la réactivité croisée." (Rapport du Groupe d'experts sur la sensibilisation, 18-19 avril 2002 et 4-6 novembre 2002). »

Centre européen d'écotoxicologie des produits chimiques (ECETOC)

7. Le rapport # 87 *Contact Sensitization: Classification according to Potency* définit la puissance comme suit :

« Dans le contexte de la dermatite de contact allergique, la meilleure définition de la puissance correspond à la quantité de substance chimique nécessaire à l'acquisition d'une sensibilisation cutanée chez un individu auparavant non sensibilisé (phase

d'induction), ou à la quantité de substance chimique nécessaire pour déclencher une réaction cutanée cliniquement décelable chez des sujets précédemment sensibilisés. »

États-Unis : produits de consommation

8. Pour réglementer les produits de consommation qui sont fortement sensibilisants selon la loi fédérale sur les substances dangereuses (FHSA), les États-Unis considèrent la gravité de la réponse, la fréquence des réponses dans les populations exposées, et la dose à laquelle se produisent les réactions allergiques. Le Canada a exprimé de l'intérêt pour ces considérations.

9. La définition légale utilisée par la Commission de la sécurité des produits de consommation (CPSC) pour les biens de consommation aux États-Unis combine ces éléments afin de déterminer la puissance de sensibilisation. La définition de la CPSC est la suivante :

> « Un sensibilisant fort est une substance qui provoque sur un tissu vivant normal, par un processus allergique ou photodynamique, une hypersensibilité devenant évidente lors du renouvellement de l'exposition à la même substance, et qui est désignée comme telle par la Commission. Avant qu'une substance quelconque soit désignée comme un sensibilisant fort, la Commission, au vu de la fréquence d'occurrence et de la gravité de la réaction, constatera que la substance présente des possibilités importantes de réactions d'hypersensibilité. »

10. Un Groupe consultatif technique sur la sensibilisation allergique a en outre publié les orientations suivantes :

> « Un sensibilisant est une substance induisant une réponse (allergique) à médiation immunologique, y compris une photosensibilité allergique. Cette réaction allergique deviendra évidente lors du renouvellement de l'exposition à la même substance. Occasionnellement, un sensibilisant induira et déclenchera une réponse allergique lors de la première exposition par l'effet d'une sensibilisation active ».

11. En outre, le groupe a recommandé que l'on tienne compte des données disponibles (à savoir, fréquence d'occurrence, gravité des réactions dans des populations en bonne santé ou réceptives, données expérimentales humaines et animales, les données humaines étant considérées comme les plus importantes, biodisponibilité des sensibilisants, données relatives aux substances provoquant des réactions croisées, sensibilité de seuil chez les êtres humains) pour déterminer qu'une substance est un sensibilisant “fort” et pour mesurer le pouvoir de sensibilisation d'une substance. La gravité de la réaction a été qualifiée de "réaction cliniquement importante", c'est-à-dire produisant des troubles de santé notables (à savoir, inconfort physique, détresse, préjudice, déficience fonctionnelle ou structurelle).

12. La CPSC a constitué un groupe d'experts, composé de représentants des milieux universitaires, de l'industrie et des autorités publiques responsables de la réglementation en Europe et en Amérique du Nord, et chargé d'examiner la question de la nécessité d'identifier les sensibilisants forts en vue de leur réglementation statutaire, et celle des critères applicables à cet effet. Dans le cadre de ses délibérations, ce groupe tient compte de la définition des sensibilisants figurant dans le SGH.

Essais de sensibilisation

13. Les méthodes d'essai et d'évaluation applicables aux êtres humains et aux animaux sont décrites dans l'annexe ci-après.

Données animales :

14. Les méthodes d'essai classiques utilisées pour la réglementation des sensibilisants visent essentiellement à déterminer si une substance est ou n'est pas un sensibilisant. Dans les méthodes d'essai sur cobayes, la détermination est fondée sur des résultats supérieurs à un pourcentage prédéterminé d'animaux déclenchant une réponse après des applications répétées de la substance. Dans l'essai LLNA chez les souris, on considère qu'une substance est un sensibilisant lorsque les effets observés dépassent un taux prédéterminé chez les animaux d'essai par rapport aux animaux de contrôle.

15. Dans l'ensemble, on estime que la précision des essais sur cobayes comme méthodes de prévision de la sensibilisation chez les êtres humains est de 88 %. Selon le rapport d'examen par les pairs publié par le Comité de coordination interagences pour la validation des méthodes alternatives (ICCVAM) sur l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques [voir NIH(1999), NIH Publication No. 99-4494], le LLNA donne des résultats au moins aussi bons que ceux des méthodes couramment admises faisant appel à des cobayes (GPMT/BA) pour l'identification des dangers liés aux substances chimiques fortement ou modérément sensibilisantes. Les performances du LLNA et du GPMT/BA sont analogues si on les compare aux données humaines (HMT/HPTA). La précision du LLNA par rapport aux données humaines est de 72 % (N=74), celle du GPMT/BA de 72 % (N=57), et tout les essais sur cobayes par rapport aux essais sur humains ont une précision de 73 % (N=62).

16. Dans les essais classiques sur cobayes soumis à des fins d'examen réglementaire, la dose à laquelle se produisent les réactions n'est généralement pas enregistrée, bien que dans certains cas, cette information soit disponible. Les essais sur cobaye ne sont pas conçus pour démontrer la puissance ; il est toutefois possible d'évaluer celle-ci en suivant un protocole modifié faisant appel à des doses d'induction multiples, décrit par Andersen.

17. Avec la mise au point récente de l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques de souris, on peut généralement connaître la dose à laquelle le niveau discriminatoire (EC3) est dépassé.

18. De nombreux essais sur animaux et données/informations d'origine humaine permettent effectivement d'observer le déclenchement d'une réaction, ce qui est un indicateur des phases d'induction et de déclenchement de la sensibilisation. Certains experts considèrent cependant que les essais sur animaux sont principalement réalisés dans le but d'identifier l'induction de la sensibilisation.

Données humaines:

19. Les données épidémiologiques permettent de mesurer la prévalence des effets sur la base de la fréquence de réponse chez l'être humain, de la gravité de la réponse et de son importance à des fins de réglementation. (La prévalence dans la population générale correspond

à la puissance intrinsèque et au degré d'exposition.) Les essais humains à des fins épidémiologiques ou de diagnostic permettent généralement de mesurer les réactions de déclenchement chez des sujets qui ont été précédemment exposés (annexe).

Questions devant être abordées par l'OCDE

20. Selon le paragraphe 1.3.2.4.9.3 du SGH, “en général, les données humaines de bonne qualité et fiables seront utilisées de préférence aux autres données.” Par ailleurs, le paragraphe 3.4.2.2.2.2 du SGH énonce que “des effets positifs relevés chez les êtres humains ou les animaux justifient en principe une classification. L’évidence fournie par des essais sur animaux est généralement beaucoup plus fiable que l’évidence fondée sur l’exposition humaine. Toutefois, en présence de données humaines et animales contradictoires, on évaluera la qualité et la fiabilité des résultats provenant des deux sources afin de résoudre la question de la classification au cas par cas.” La sensibilisation respiratoire est classifiée principalement sur la base de données humaines car il n'existe pas de modèle animal normalisé pour mesurer ce résultat. Le mécanisme proposé par le groupe d'experts de l'UE pour l'induction de la sensibilisation cutanée n'est par conséquent pas nécessairement applicable à la sensibilisation respiratoire.

21. La stimulation des sensibilisants cutanés dans les mélanges peut se produire en présence d'autres ingrédients susceptibles de favoriser l'absorption ou la “toxicité” du sensibilisant. Les solvants peuvent avoir une action 20 fois plus forte sur la puissance mesurée d'un allergène. Les matrices de produits peuvent aussi affecter les réponses en fonction de la disponibilité de l'ingrédient ayant un effet sensibilisant. Quels effets les vecteurs ont-ils sur la relation dose-effet ? Comment la classification de mélanges non testés présentant 3 ou 4 niveaux de puissance tiendrait-elle compte de cet aspect ? Ces facteurs jouent-ils des rôles différents de leurs rôles dans la détermination du caractère sensibilisant ou non de la substance ou du mélange ?

22. De nombreux essais sur animaux et données/informations humaines permettent effectivement d'observer le déclenchement d'une réaction, ce qui est un indicateur des phases d'induction et de déclenchement de la sensibilisation. Le déclenchement se produit généralement à des doses plus faibles que l'induction, et peut survenir à des concentrations plus faibles en cas d'exposition répétée. La variabilité de ces données rendrait particulièrement difficile la comparaison de la puissance sensibilisante de différents produits chimiques s'il était décidé de lier la puissance à l'induction et au déclenchement et non à la seule induction. Le SGH inclut aussi bien l'induction que le déclenchement dans la définition d'un sensibilisant : la puissance ne devrait-elle être liée qu'à l'induction ?

23. Dans la mesure où la prévalence n'est pas nécessairement une fin en soi, mais une mesure utilisée pour évaluer des données humaines, comment la puissance intrinsèque peut-elle être déterminée indépendamment de l'exposition lorsque ces deux facteurs contribuent à la prévalence ? Quels sont les éléments à prendre à considération lorsqu'il s'agit d'utiliser les données sur la prévalence chez les humains pour évaluer le poids de la preuve afin d'établir une distinction entre les sensibilisants forts et faibles ? Quelle importance revêt la prise en considération du type de population exposée, à savoir population générale, population sensible, occurrence d'individus atopiques ? Peut-on distinguer de manière satisfaisante la force intrinsèque des sensibilisants lorsqu'il existe vraisemblablement une gamme d'expositions ?

24. La gravité des réactions allergiques varie. La dermatite de contact allergique peut se manifester de différentes façons, depuis de faibles réactions locales jusqu'à une érythrodermie affectant la majeure partie de la surface corporelle. Les réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent aller du coryza bénin au choc anaphylactique, en passant par l'urticaire local (urticaire de contact) et l'asthme sévère. De telles réactions peuvent-elles être liées aux sensibilisants forts versus faibles ? Est-il possible de prévoir des manifestations de ce type à partir des réactions chez les animaux ? Comment distinguer les réponses manifestées chez les êtres humains selon la dose à laquelle ils sont exposés ? Quand peut-on déterminer qu'une réponse sévère est causée par les propriétés intrinsèques d'un produit chimique ou par une forte exposition ou une susceptibilité individuelle ? Peut-on recourir à l'extrapolation interspécifique pour lier les réponses chez les animaux à des réponses sévères chez les êtres humains ?

25. Pour certaines données animales, il est possible de mesurer le taux de sensibilisation. Comment de telles mesures peuvent-elles être rattachées au taux de réponse chez les êtres humains ?

26. Les essais sur des animaux peuvent-ils être corrélés à des réponses probables à la sensibilisation chez les êtres humains afin de distinguer les sensibilisants forts des sensibilisants faibles ?

Discussion

27. Le Groupe d'experts de l'OCDE cherche un moyen scientifiquement défendable de définir les sensibilisants forts versus faibles d'une manière suffisamment claire pour permettre la classification.

28. L'harmonisation doit prendre en considération les systèmes existants généralement fondés sur les dangers. Aux États-Unis, les produits de consommation régis par la FHSA ne sont réglementés que s'ils sont considérés comme fortement sensibilisants (compte tenu de la fréquence de sensibilisation dans une population exposée, de la gravité de la réponse et de la dose à laquelle se produit la sensibilisation).

29. Le SGH définit les dangers de sensibilisation comme englobant à la fois l'induction et le déclenchement et préconise le recours aux données humaines et animales disponibles. “En général, les données humaines de bonne qualité seront utilisées de préférence aux autres données. Cependant, même les études épidémiologiques bien conçues et bien menées peuvent n'avoir été effectuées que sur un nombre d'individus insuffisant pour permettre de détecter des effets relativement rares mais néanmoins significatifs, ou pour permettre de discerner des facteurs de confusion. Les résultats positifs provenant d'études fiables effectuées sur des animaux ne doivent pas être écartés en l'absence de données positives sur l'homme. Cependant, il faudra alors effectuer une évaluation de la qualité et de la fiabilité des données humaines et animales en fonction de la fréquence attendue des effets et de l'impact d'éventuels facteurs de confusion.” (SGH, paragraphe 1.3.2.4.9.3).

30. L'approche envisagée dans l'UE consiste à définir les sensibilisants forts versus faibles en fonction de la capacité intrinsèque du produit chimique d'induire la sensibilisation chez les animaux. L'approche réglementaire en vigueur aux États-Unis consiste à définir les sensibilisants forts versus faibles en fonction des données obtenues chez les êtres humains et les animaux,

portant dans le premier cas sur la capacité intrinsèque du produit chimique d'induire la sensibilité, et de déclencher une réponse chez les individus sensibilisés, et sur l'exposition effective rencontrée dans la population.

31. Une approche telle que celle du groupe d'experts allemands (Schlede et al) fusionne les données humaines et animales et prend en considération la gravité, la dose et la fréquence de la réponse.

32. Lors de la deuxième réunion du Groupe d'experts de l'OCDE (5-6 mai 2004), « le Groupe d'experts est convenu que le LLNA était très important pour classer les sensibilisants (de contact) mais qu'il fallait également tenir compte d'autres facteurs (données humaines et données animales) ».

33. L'approche à l'étude en Europe aboutit à des catégories fondées sur la puissance d'induction de la sensibilisation. Si la dose sensibilisante doit être le seul paramètre utilisé, il faut démontrer qu'elle est corrélée à la réponse humaine d'une façon qui tient également compte de la gravité et de la fréquence de la réponse afin de refléter le système en vigueur aux États-Unis. Pour valider une telle corrélation, il est essentiel de disposer d'une liste de produits chimiques de référence caractérisés pour la sensibilisation chez l'être humain, assortie de valeurs consensuelles correspondant à la puissance et à d'autres paramètres pertinents dont la fréquence et la gravité de la réponse. En outre, dans la mesure où de nombreuses méthodes d'essai ou d'observation mesurent en fait les réponses au déclenchement, il est nécessaire de se mettre d'accord sur un moyen d'évaluer les seuils de déclenchement (en notant que les réponses au déclenchement s'expriment souvent à des concentrations plus faibles en cas d'exposition répétée).

34. Le Groupe d'experts de l'UE préconise de classer les produits chimiques principalement au moyen du LLNA, qui est axé sur la seule induction de la sensibilisation, intègre une évaluation de la relation dose-effet, et a un effet mesuré objectif et quantitatif. Cependant, le GPMT et le test de Buehler évaluent les deux phases de la sensibilisation – induction et déclenchement, comme prévu dans le SGH, tandis que le LLNA évalue principalement le déclenchement. Les taux de réponse du GPMT et du test de Buehler ont été utilisés par certaines autorités pour déterminer la puissance.

35. La classification devrait pouvoir être utilisée aussi bien pour les produits chimiques existants que pour les produits chimiques nouveaux. L'approche fondée sur le modèle d'essais sur animaux (en particulier le LLNA) est prédictive (proactive), vise à identifier et classer les effets avant l'utilisation humaine et ne s'appuie pas sur des informations concernant l'exposition humaine. Lorsque des sensibilisants sont classés sur la base de données humaines, l'approche est rétroactive. Celle-ci s'appuie sur les informations relatives à l'exposition humaine, et tient compte de l'ampleur et de la fréquence de l'exposition ainsi que la gravité de la réponse chez les individus exposés lors de l'utilisation effective du ou des produits disponibles dans le commerce. Il ne s'agit pas d'une approche applicable aux substances nouvelles avant leur mise sur le marché. Il est nécessaire de déterminer les avantages et inconvénients de ces deux approches par rapport aux exigences du SGH qui repose sur la classification des dangers. Les données relatives aux essais sur les animaux peuvent être utilisées pour identifier un sensibilisant avant toute utilisation humaine. Lorsque les données humaines sont disponibles, il convient d'en tenir compte pour évaluer les dangers.

36. Les catégories harmonisées proposées à des fins de classification doivent pouvoir être fortement différenciées de telle sorte que les substances puissent être classées de manière cohérente dans les divers États membres des Nations Unies.

37. L'examen détaillé des connaissances scientifiques actuelles entrepris par un groupe international d'experts pour les produits de consommation aux États-Unis devrait en principe donner de nouvelles indications sur la question des sensibilisants forts versus faibles.

Annexe

Méthodes d'évaluation de la sensibilisation

Test de maximisation chez le cobaye (GPMT) : Généralement, la concentration maximale d'un produit chimique entraînant une irritation légère à modérée est appliquée à plusieurs reprises par injection intradermique (avec et sans adjuvant) sur une épaule rasée ; 7 jours plus tard, un timbre contenant la même concentration forte à modérée du produit chimique est appliquée pendant 48 heures en rappel. Au bout de 14 jours après induction, un test de provocation (avec une dose maximale non irritante du produit chimique) est réalisé sur le flanc à l'aide d'un pansement occlusif appliqué pendant 24 heures. La superficie de l'érythème et de l'œdème est évaluée 24 et 48 heures après le test de provocation. Une substance chimique est classée comme sensibilisante si elle provoque une réponse positive (grade 1 ou supérieur) chez au moins 30 % des animaux. Les problèmes posés dans le passé par ce test concernaient les faux positifs et l'interprétation des réponses faibles. Les relations dose-effet sont généralement définies pour la dose déclenchante. Le test de maximisation chez le cobaye n'a pas été formellement validé pour la détermination de la puissance.

Test de Buehler : Le produit chimique est appliqué sur un flanc rasé à une dose irritante minimale et placé sous pansement occlusif pendant 6 heures. La procédure est répétée le 7ème jour et le 14ème jour. Le test de déclenchement est effectué deux semaines plus tard sur l'autre flanc rasé, et un pansement occlusif est maintenu pendant 24 heures (6 heures dans certains cas) avec la dose non irritante la plus forte. Après que le timbre a été retiré, la superficie de l'œdème et de l'érythème est évaluée au bout de 24 heures et 48 heures. Une substance chimique est classée comme sensibilisante si elle provoque une réponse positive (grade 1 ou supérieur) chez 15 % des animaux. Ce protocole est considéré comme moins sensible que le GPMT mais aussi moins susceptible de donner lieu à des faux positifs. Les grandes différences avec le GPMT résident dans la phase d'induction, dans la mesure où ce test ne requiert ni adjuvant ni injection intradermique. Le test de Buehler n'a pas été formellement validé pour la détermination de la puissance.

Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques : Une application du produit chimique, répétée sur trois jours, est effectuée sur le dos de l'oreille. Le cinquième jour, on effectue une injection (intraveineuse) de thymidine marquée au tritium et, 5 heures plus tard, les ganglions lymphatiques sont excisés et leur radioactivité est mesurée. Un produit chimique est classé comme sensibilisant cutané s'il induit au moins un triplement de la prolifération par rapport aux groupes témoins traités avec le vecteur (l'indice de stimulation – IS). La concentration de produit chimique qui produit au moins un IS de 3 est la valeur EC3. Un des problèmes posés par le LLNA tient au fait qu'il est mieux adapté à la classe de produits chimiques produisant un effet de sensibilisation de type IV, faisant appel à des mécanismes à médiation cellulaire (cellules T), et moins aux substances produisant un effet de sensibilisation de type I (médiation par anticorps). Le LLNA a été validé pour l'identification des dangers liés à la sensibilisation cutanée ; il n'a pas été formellement validé pour la détermination de la puissance.

Données épidémiologiques : Une grande partie des données sur la population proviennent des résultats de tests épicutanés réalisés à des fins de diagnostic chez des patients atteints de dermatite. Ces données permettent toutefois de dégager des profils d'exposition communs, et de dresser une liste de 25 à 35 composés caractéristiques utilisée pour les tests épicutanés universels (série standard). On dispose également de données provenant d'échantillons de la population générale et de groupes exposés, mais elles sont plus limitées. Ainsi, les données épidémiologiques obtenues ne sont pas nécessairement représentatives de la population générale. Elles permettent néanmoins de reconnaître les allergènes ayant un fort pouvoir sensibilisant.

Expérimentation humaine : La procédure utilisée pour détecter les allergies de contact (sensibilisation cutanée) provoquées par une substance chez les êtres humains consiste à pratiquer des tests épicutanés de diagnostic. Les tests épicutanés sont réalisés chez des patients atteints de dermatite et dans le cadre d'études expérimentales et épidémiologiques. La procédure d'essai est normalisée, mais il existe différents matériels d'essai. Les timbres sont appliqués sur le dos pendant 2 jours et il est recommandé de lire les résultats 2, 3/4 et 5/7 jours après l'application. Le matériel d'essai peut être constitué de chambres en aluminium (Finn chamber®) disposées sur un ruban adhésif, les substances d'essai étant dosées à des concentrations déterminées (série standard, autres séries, etc.), le plus souvent dans de la vaseline. Le TRUE® test se compose de timbres matriciels contenant un gel chimique, fixés à l'aide de ruban adhésif. Des études de la relation dose-effet ont été réalisées à l'aide de tests épicutanés, démontrant des seuils de déclenchement dans certaines circonstances (cas d'une substance parfumante allergène, l'isoeugenol).

D'autres méthodes d'essai peuvent aussi être utilisées, mais elles ne doivent pas remplacer les tests épicutanés. Il s'agit notamment des tests ouverts, des tests semi-ouverts et des tests d'usage. Les tests d'usage (par exemple le test de provocation PUT - provocative use test) étaient initialement destinés à reproduire les conditions d'emploi réelles des produits, sans chercher à établir une distinction entre les réactions allergisantes et d'irritation cutanée. De nos jours, ils sont couramment utilisés pour évaluer la pertinence clinique d'un test épicutané positif. Le test ouvert itératif (ROAT) est une méthode normalisée de test d'usage. La substance d'essai, qu'il s'agisse d'un produit du commerce ou d'une substance expérimentale spéciale, est appliquée deux fois par jour pendant une semaine ou plus. La valeur du ROAT a été vérifiée dans des cas de réactions positives, négatives ou douteuses à un test épicutané initial, et dans le cadre d'études animales.

Outre les tests épicutanés de diagnostic des allergies de contact, l'analyse diagnostique de la sensibilisation respiratoire peut se faire à l'aide de méthodes telles que le Prick Test cutané, les tests par injection intradermique et les tests immunologiques et sérologiques visant à détecter la présence d'anticorps spécifiques (test RAST, par exemple). Moins courants sont les tests de provocation par voie orale, par inhalation ou par d'autres voies.

Si les tests de diagnostic humains permettent uniquement de déterminer si un sujet a été présensibilisé lors d'une exposition antérieure ou de définir un seuil de déclenchement chez un sujet sensibilisé, le test épicutané par applications répétées sur des sujets humains (Human Repeat Insult Patch Test, HRIPT) est un test de détermination du potentiel allergénique, dont la

fonction est davantage comparable à celle de l'essai sur cobayes ou du LLNA. Il consiste à appliquer trois fois par semaine (au même endroit) un timbre contenant un produit chimique maintenu sous pansement occlusif pendant 24 heures, et ce pendant une période de trois semaines. Deux semaines plus tard, le produit chimique est appliqué au même endroit et les réactions sont notées. Le nombre de timbres appliqués de façon consécutive pendant la période d'induction peut varier. Le test HRIPT amplifie les conditions d'usage du produit et l'essai est réalisé à des concentrations plus fortes que dans les conditions d'usage (généralement une dose faiblement irritante).

En Europe, la réalisation d'essais prédictifs de sensibilisation humaine sur des volontaires n'est pas considérée comme conforme à l'éthique car la sensibilisation provoquée par le test épicutané risque de déclencher une maladie clinique chez le sujet. En outre, selon le paragraphe 1.3.2.4.7 du SGH : “De manière générale, l'expérimentation humaine uniquement à des fins d'identification des dangers n'est pas acceptable.”

_____