

PARTIE 3

DANGERS POUR LA SANTÉ

CHAPITRE 3.1

TOXICITÉ AIGUË

3.1.1 Définition

La *toxicité aiguë* d'une substance correspond aux effets indésirables qui se manifestent après administration par voie orale ou cutanée d'une dose unique, ou de plusieurs doses réparties sur un intervalle de temps de 24 heures, ou suite à une exposition par inhalation de 4 heures.

3.1.2 Critères de classification des substances

3.1.2.1 Les substances peuvent être classées dans une des cinq catégories de toxicité aiguë par voie orale ou cutanée ou par inhalation selon des valeurs seuil comme le montre le tableau ci-dessous. Les valeurs de toxicité aiguë sont exprimés en valeurs d'estimation de la DL_{50} (orale, cutanée) ou CL_{50} (inhalation) ou en estimations de la toxicité aiguë (ETA). Le tableau 3.1.1 est suivi de notes explicatives.

Tableau 3.1.1: Catégories de danger de toxicité aiguë et estimations de toxicité aiguë (ETA) définissant les différentes catégories

Voie d'exposition	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	Catégorie 5
Orale (mg/kg de poids corporel) voir notes a), b)	5	50	300	2000	5000
Cutanée (mg/kg de poids corporel) voir notes a), b)	50	200	1000	2000	Voir critères détaillés en note g)
Gaz (ppmV) voir notes a), b), c)	100	500	2500	20000	Voir critères détaillés en note g)
Vapeurs (mg/l) voir notes a), b), c), d), e)	0,5	2,0	10	20	
Poussières et brouillards (mg/l) voir notes a), b), c), f)	0,05	0,5	1,0	5	

Nota: La concentration des gaz est exprimée en parties par million en volume (ppmV).

Notes explicatives du tableau 3.1.1:

- a) l'estimation de toxicité aiguë (ETA) pour la classification d'une substance est dérivée de la DL_{50} ou CL_{50} , si disponible ;
- b) l'estimation de toxicité aiguë (ETA) pour une substance dans un mélange est dérivée :
 - i) de la DL_{50} ou CL_{50} , si disponible ; autrement
 - ii) de la valeur de conversion appropriée tirée du tableau 3.1.2 qui se rapporte aux résultats d'un essai donnant une gamme d'estimations ; ou
 - iii) de la valeur de conversion appropriée tirée du tableau 3.1.2 qui se rapporte à une catégorie de classification.
- c) Les valeurs seuil pour l'inhalation sont basées sur une exposition de 4 heures. Pour convertir les données de façon à exprimer une exposition d'une durée d'une heure, il faut les diviser par 2 pour les gaz et vapeurs et par 4 pour les poussières et brouillards ;

- d) Certaines réglementations utilisent la concentration de vapeur saturée pour des protections spécifiques de santé et sécurité (par exemple les Recommandations relatives au transport des marchandises dangereuses des Nations Unies) ;
- e) Avec certaines substances l'atmosphère d'essai ne sera pas uniquement à l'état de vapeur mais sera constituée d'un mélange de phases liquides et gazeuses, tandis qu'avec d'autres il s'agira d'une vapeur proche de l'état gazeux. Dans ces cas-ci, la classification (en ppmV) sera comme suit: 100 ppmV pour la Catégorie 1 ; 500 ppmV pour la Catégorie 2 ; 2500 ppmV pour la Catégorie 3 ; et 20000 ppmV pour la Catégorie 4.

Les termes "poussière", "brouillard" et "vapeur" sont définis comme suit :

- i) Poussière : particules solides d'une substance ou d'un mélange en suspension dans un gaz (l'air généralement) ;
- ii) Brouillard : gouttelettes liquides d'une substance ou d'un mélange en suspension dans un gaz (l'air généralement) ;
- iii) Vapeur : forme gazeuse d'une substance ou d'un mélange libérée à partir de son état liquide ou solide.

La formation de poussière résulte généralement d'un processus mécanique. La formation de brouillard résulte généralement de la condensation de vapeurs saturées ou du cisaillement physique des liquides. La dimension des particules de poussière et de brouillard peut aller de moins de 1µm à environ 100 µm.

- f) Les valeurs pour les poussières et brouillards devraient être revues en fonction de modifications éventuelles des lignes directrices de l'OCDE pour les essais en ce qui concerne les limitations techniques dans la génération, le maintien et la mesure des poussières et des brouillards sous forme respirable.
- g) Les critères pour la Catégorie 5 sont destinés à l'identification de substances dont la toxicité aiguë est relativement faible mais qui peuvent, sous certaines conditions, être dangereuses pour des populations vulnérables. La DL₅₀ orale ou cutanée de ces substances se situe dans l'intervalle 2000-5000 mg/kg de poids corporel ou, par inhalation, à des doses équivalentes. Les critères spécifiques de la Catégorie 5 sont donnés ci-après:
- i) La substance est classée dans cette catégorie lorsqu'il y a de fortes présomptions que la DL₅₀ (ou la CL₅₀) se situe dans l'intervalle de concentration de la Catégorie 5, ou que des résultats d'études sur des animaux ou des effets toxiques aigus chez l'homme suscitent des inquiétudes fondées pour la santé humaine.
- ii) La substance est classée dans cette catégorie, par extrapolation, évaluation ou sur la base de résultats expérimentaux, lorsque la classification dans une catégorie plus sévère n'est pas justifiée et :
- si l'on dispose d'informations fiables indiquant des effets toxiques significatifs pour l'homme ;
 - si une mortalité est observée dans les essais par voie orale ou cutanée ou par inhalation jusqu'aux valeurs de la Catégorie 4 ;
 - lorsqu'un jugement d'expert confirme des signes cliniques significatifs de toxicité dans un essai mené jusqu'aux valeurs de la Catégorie 4, hormis la diarrhée, la pilo-érection ou un aspect mal soigné ; ou
 - lorsqu'un jugement d'expert confirme des informations fiables indiquant des effets aigus potentiellement significatifs sur la base d'autres études conduites sur des animaux.

L'essai sur animaux de substances classées en Catégorie 5 doit être découragé pour des raisons de protection des animaux. Un tel essai n'est envisageable que lorsqu'il y a une forte probabilité que les résultats apporteront des éléments d'information importants pour la protection de la santé humaine.

3.1.2.2 Le système harmonisé de classification pour la toxicité aiguë a été élaboré de façon à répondre aux besoins des systèmes existants. Un principe fondamental énoncé par le Groupe de coordination pour l'harmonisation des systèmes de classification des produits chimiques du Programme interorganisations pour la gestion rationnelle des produits chimiques (IOMC CG/HCCS) est que « l'harmonisation consiste à établir une base commune et cohérente pour la classification des dangers liés aux produits chimiques et pour la communication de l'information à partir de laquelle les éléments appropriés applicables aux modes de transport et à la protection des consommateurs, travailleurs et de l'environnement peuvent être choisis ». À cette fin, le schéma de toxicité aiguë comporte cinq catégories.

3.1.2.3 L'espèce animale préférée pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale et par inhalation est le rat, tandis que, pour la toxicité cutanée aiguë, le rat ou le lapin sont préférés. Les données qui ont déjà servi pour la classification de substances dans les systèmes existants doivent être acceptées pour la classification de ces substances dans le système harmonisé. Lorsque des données de toxicité aiguë obtenues avec plusieurs espèces animales sont disponibles, il faut un jugement scientifique pour choisir la meilleure valeur de la DL₅₀ parmi les résultats d'essais valables et correctement exécutés.

3.1.2.4 Les valeurs seuil de la Catégorie 1, celle de la toxicité la plus sévère (voir tableau 3.1.1), sont principalement utilisées dans le secteur du transport pour la classification des groupes d'emballage.

3.1.2.5 La Catégorie 5 s'adresse aux substances qui sont relativement peu toxiques, mais qui peuvent sous certaines conditions s'avérer dangereuses pour des populations vulnérables. Des critères permettant d'identifier ces substances figurent dans la note g) du tableau 3.1.1. La DL₅₀ orale ou cutanée de ces substances se situe dans l'intervalle 2000 à 5000 mg/kg de poids corporel et, pour l'exposition par inhalation, à des doses équivalentes¹. Les essais sur animaux de substances en Catégorie 5 doivent être découragés pour des raisons de protection des animaux. De tels essais sont seulement envisageables lorsqu'il y a une forte probabilité que les résultats apporteront des éléments importants pour la protection de la santé humaine.

3.1.2.6 Toxicité par inhalation

3.1.2.6.1 Les valeurs de toxicité par inhalation sont basées sur des essais de 4 heures sur animaux de laboratoire. Quand les valeurs expérimentales résultent de tests d'exposition d'une heure, elles peuvent être converties en valeurs équivalentes à 4 heures en les divisant par 2 pour les gaz et vapeurs et par 4 pour les poussières et brouillards.

3.1.2.6.2 Les unités de toxicité par inhalation dépendent du type de matière inhalée. Pour les poussières et brouillards on utilise des mg/l et pour les gaz et vapeurs des ppm en volume. Eu égard aux difficultés des essais avec les vapeurs, qui sont parfois des mélanges de phases liquides et gazeuses, l'unité utilisée est le mg/l. Cependant, pour les vapeurs proches de l'état gazeux, la classification est basée sur les ppm en volume. Il faudrait que des travaux soient entrepris dans le cadre du Programme de l'OCDE et d'autres programmes sur les lignes directrices pour les essais afin de mieux définir le terme «vapeur» par rapport à «brouillard» dans le contexte des révisions des essais de toxicité par inhalation.

3.1.2.6.3 Les données de toxicité par inhalation sont utilisées pour la classification dans tous les secteurs. La concentration de la vapeur saturée d'une substance est utilisée par le secteur du transport comme élément additionnel pour l'inclusion dans un groupe d'emballage.

3.1.2.6.4 Pour les catégories de poussières et brouillards de forte toxicité il est particulièrement important d'utiliser des valeurs bien exprimées. Les particules inhalées qui ont un diamètre aérodynamique moyen (DAM) de 1 à 4 microns se déposent dans tous les compartiments de l'appareil respiratoire du rat.

¹ *Orientations pour les valeurs d'inhalation de la Catégorie 5: le Groupe de travail de l'OCDE sur l'harmonisation de la classification et de l'étiquetage n'a pas fixé de valeurs numériques pour la Catégorie 5 de toxicité aiguë par inhalation. Le Groupe de travail a par contre introduit la notion de doses équivalentes à l'intervalle 2000 à 5000 mg/kg de poids corporel par voies orale et cutanée (voir note g du tableau 3.1.1). Certaines autorités compétentes imposent des valeurs numériques.*

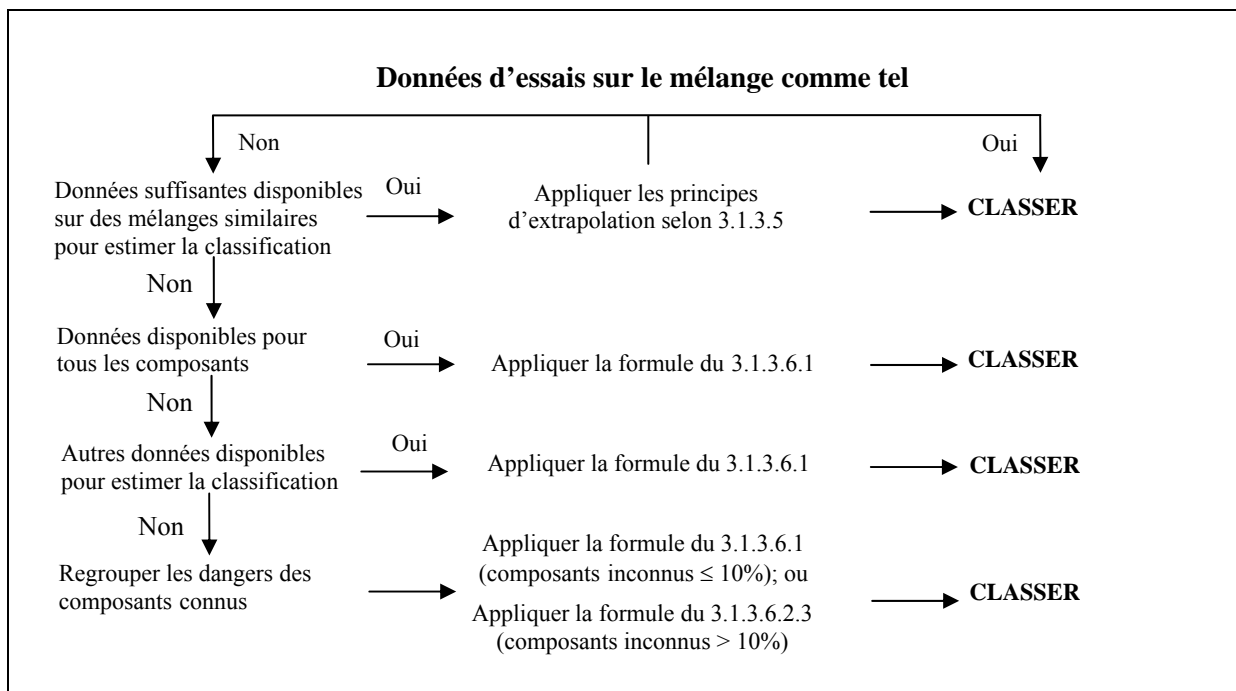
Cette gamme de dimensions de particules correspond à une dose maximale d'environ 2 mg/l. Pour permettre l'extrapolation des données expérimentales animales à l'exposition humaine, il faudrait tester chez le rat les poussières et brouillards à des concentrations situées dans cette zone. Les valeurs seuil pour les poussières et brouillards figurant dans le tableau permettent de faire une distinction nette entre des composés de toxicités diverses, mesurées dans des conditions d'essais variées. Les valeurs pour les poussières et brouillards devraient être revues en fonction des modifications éventuelles des lignes directrices pour les essais, que ce soient celles de l'OCDE ou autres, en ce qui concerne les limitations techniques dans la génération, le maintien et la mesure des poussières et brouillards sous forme respirable.

3.1.2.6.5 En plus de la classification pour la toxicité par inhalation, si l'on dispose de données indiquant que le mécanisme de toxicité est la corrosivité de la substance ou du mélange, certaines autorités peuvent choisir de l'étiqueter comme *corrosif pour les voies respiratoires*. La corrosion des voies respiratoires est définie comme la destruction des tissus des voies respiratoires après une seule période d'exposition limitée, à l'instar de la corrosion cutanée; elle inclut la destruction des muqueuses. L'évaluation de la corrosivité peut reposer sur un avis d'expert basé sur les données sur l'homme et l'animal, les données (*in vitro*) existantes, les valeurs de pH, les informations concernant des substances similaires ou toute autre donnée pertinente.

3.1.3 Critères de classification pour les mélanges

3.1.3.1 Les critères pour la classification des substances selon leur toxicité aiguë sont basés sur des données de létalité qui sont soit des résultats d'essais soit obtenues par dérivation. Pour la classification de mélanges, il faut obtenir ou interpréter des informations qui permettent d'appliquer les critères. Dans la classification de toxicité aiguë on procède par étapes en fonction des informations disponibles pour le mélange comme tel et pour ses composants. Le processus est représenté de façon schématique dans la figure 3.1.1.

Figure 3.1.1: Approche par étapes de la classification de mélanges pour la toxicité aiguë



3.1.3.2 La classification des mélanges pour la toxicité aiguë peut être établie pour chaque voie d'exposition, mais elle n'est nécessaire que pour une seule voie lorsque cette voie est celle prise en compte (par estimation ou par essai) pour tous les composants et qu'il n'existe pas de fait indiquant une toxicité aiguë par plusieurs voies d'exposition. Lorsque des faits indiquent une toxicité par plusieurs voies d'exposition, la classification doit être effectuée pour toutes les voies d'exposition pertinentes. Toutes les informations disponibles doivent être prises en compte. Le pictogramme et la mention d'avertissement utilisés doivent refléter la catégorie de danger la plus élevée et toutes les mentions de danger pertinentes doivent être utilisées.

3.1.3.3 Afin d'utiliser toutes les données disponibles pour la classification de mélanges, certaines hypothèses ont été faites et appliquées le cas échéant au cours de la procédure de décision:

- a) les «composants pertinents» d'un mélange sont ceux qui sont présents à des concentrations $\geq 1\%$ (en p/p pour les solides, liquides, poussières, brouillards et vapeurs et en v/v pour les gaz), sauf si l'on peut supposer qu'un composant présent à une concentration $< 1\%$ peut encore influencer la classification du mélange en raison de sa toxicité aiguë. Ce point est particulièrement important lorsqu'on doit classer un mélange qui n'a pas été testé et qui contient des composants classés en Catégorie 1 ou 2;
- b) lorsqu'un mélange classé est utilisé comme composant d'un autre mélange, son ETA (réelle ou dérivée) peut servir à calculer la classification du nouveau mélange à l'aide des formules indiquées en 3.1.3.6.1 et 3.1.3.6.2.3;
- c) lorsque les conversions en valeurs ponctuelles estimées de toxicité aiguë pour tous les composants d'un mélange sont dans la même catégorie, le mélange doit être classé dans cette catégorie;
- d) Lorsque l'on dispose seulement d'un intervalle de valeurs (ou d'informations relatives aux catégories de toxicité aiguë) pour les composants d'un mélange, ceux-ci peuvent être convertis en valeurs ponctuelles estimées conformément au tableau 3.1.2 lors de la classification du nouveau mélange sur la base des formules de 3.1.3.6.1 et 3.1.3.6.2.3.

Tableau 3.1.2: Conversion à partir d'un intervalle de valeurs expérimentales de toxicité aiguë (ou de catégories de toxicité aiguë) en valeurs ponctuelles estimées de toxicité aiguë à utiliser dans les formules aux fins de la classification des mélanges

Voies d'exposition	Intervalles de valeurs expérimentales de toxicité aiguë (ou catégories de dangers) <i>(voir Nota 1)</i>	Conversion en valeurs ponctuelles estimées de toxicité aiguë <i>(voir Nota 2)</i>
Orale (mg/kg poids corporel)	0 < Catégorie 1 ≤ 5	0,5
	5 < Catégorie 2 ≤ 50	5
	50 < Catégorie 3 ≤ 300	100
	300 < Catégorie 4 ≤ 2000	500
	2000 < Catégorie 5 ≤ 5000	2500
Cutanée (mg/kg poids corporel)	0 < Catégorie 1 ≤ 50	5
	50 < Catégorie 2 ≤ 200	50
	200 < Catégorie 3 ≤ 1000	300
	1000 < Catégorie 4 ≤ 2000	1100
	2000 < Catégorie 5 ≤ 5000	2500
Gaz (ppmV)	0 < Catégorie 1 ≤ 100	10
	100 < Catégorie 2 ≤ 500	100
	500 < Catégorie 3 ≤ 2500	700
	2500 < Catégorie 4 ≤ 20000	4500
	<i>Catégorie 5 – Voir note de bas de page de 3.1.2.5</i>	
Vapeurs (mg/l)	0 < Catégorie 1 ≤ 0,5	0,05
	0,5 < Catégorie 2 ≤ 2,0	0,5
	2,0 < Catégorie 3 ≤ 10,0	3
	10,0 < Catégorie 4 ≤ 20,0	11
	<i>Catégorie 5 – Voir note de bas de page de 3.1.2.5</i>	
Poussières/ brouillards (mg/l)	0 < Catégorie 1 ≤ 0,5	0,005
	0,05 < Catégorie 2 ≤ 2,0	0,05
	0,5 < Catégorie 3 ≤ 10,0	0,5
	1,0 < Catégorie 4 ≤ 20,0	1,5
	<i>Catégorie 5 – Voir note de bas de page de 3.1.2.5</i>	

Note: La concentration des gaz est exprimée en parties par million en volume (ppmV)

NOTA 1: La Catégorie 5 est réservée aux mélanges dont la toxicité aiguë est relativement faible mais qui peuvent, dans certaines conditions, être dangereux pour des populations vulnérables. La LD₅₀ orale ou cutanée de ces mélanges se situe autour de 2000 à 5000 mg/kg de poids corporel ou à des valeurs équivalentes pour les autres voies d'exposition. Les essais sur animaux de substances classées en Catégorie 5 doivent être découragés pour des raisons de protection des animaux. De tels essais sont seulement envisageables lorsqu'il y a une forte probabilité que les résultats apporteront des éléments d'information importants pour la protection de la santé humaine.

2: Ces valeurs ont pour but de servir au calcul de l'ETA pour la classification de mélanges à partir de leurs composants et ne constituent pas des résultats d'essais. Ces valeurs sont conventionnellement fixées à la limite inférieure des Catégories 1 et 2, et à une valeur d'environ 1/10^{ème} de la valeur maximum ajoutée à la plus basse valeur de la catégorie pour les Catégories 3 à 5.

3.1.3.4 Classification de mélanges pour lesquels des résultats d'essais de toxicité aiguë sont disponibles

Si le mélange en tant que tel a été testé, il sera classé en appliquant les mêmes critères que pour les substances, ainsi qu'indiqué au tableau 3.1.1. En l'absence de données expérimentales disponibles, on appliquera la marche à suivre décrite ci-dessous.

3.1.3.5 Classification de mélanges pour lesquels des résultats d'essais de toxicité aiguë ne sont pas disponibles: principes d'extrapolation

3.1.3.5.1 Lorsque le mélange lui-même n'a pas été testé pour sa toxicité aiguë, mais que des données suffisantes autant sur les composants individuels que sur des mélanges similaires permettant de caractériser les dangers du mélange sont disponibles, on pourra utiliser ces données à l'aide de principes d'extrapolation agréés. De cette façon, le processus de classification utilise au maximum les données disponibles pour caractériser les dangers du mélange, sans cependant recourir à des essais supplémentaires sur les animaux.

3.1.3.5.2 Dilution

Si un mélange testé est dilué avec un diluant qui appartient à une classe de toxicité équivalente à, ou plus faible que, celle du composant le moins toxique, et qui n'est pas supposé influencer sur la toxicité des autres composants, le nouveau mélange dilué peut être classé comme équivalent au mélange initial testé. S'il en est autrement, la formule du 3.1.3.6.1 peut être utilisée.

3.1.3.5.3 Caractéristiques du lot de fabrication

La toxicité d'un lot testé de production d'un mélange peut être considérée comme substantiellement équivalente à celle d'un lot non testé du même produit commercial, lorsqu'il est produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf s'il y a une raison de croire qu'il existe une variation importante ayant pu modifier la toxicité du lot non testé. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.1.3.5.4 Concentration de mélanges très toxiques

Si un mélange testé est classé en Catégorie 1 et si la concentration de composants de Catégorie 1 est augmentée, le mélange résultant non testé doit être classé en Catégorie 1 sans essai supplémentaire.

3.1.3.5.5 Interpolation au sein d'une même catégorie de toxicité

Dans le cas de trois mélanges (A, B et C) de composants identiques, où les mélanges A et B ont été testés et sont dans la même catégorie de toxicité, et où le mélange C non testé contient les mêmes composants toxicologiquement actifs que les mélanges A et B mais à des concentrations comprises entre celles de ces composants dans les mélanges A et B, on considère que le mélange C appartient à la même catégorie de toxicité que A et B.

3.1.3.5.6 Mélanges essentiellement similaires

Dans le cas suivant:

- a) Deux mélanges: i) A + B ;
ii) C + B ;
- b) La concentration de B est pratiquement la même dans les deux mélanges ;
- c) La concentration de A dans le mélange i) est égale à celle de C dans ii) ;
- d) Les toxicités de A et C sont pratiquement équivalentes (c'est à dire que A et C sont dans la même catégorie de danger et ils n'affectent pas la toxicité de B).

Si le mélange i) ou ii) est déjà classé d'après des données expérimentales, l'autre mélange peut être classé dans la même catégorie de danger.

3.1.3.5.7 *Aérosols*

Un mélange sous forme d'aérosol peut être classé dans la même catégorie de danger de toxicité orale et cutanée que le mélange des composants soumis à essai sans gaz propulsant, pourvu que ce dernier n'altère pas les propriétés corrosives ou irritantes du mélange lors de la vaporisation. Pour ce qui est de la toxicité par inhalation, la classification de mélanges sous forme d'aérosol doit être traitée séparément.

3.1.3.6 *Classification de mélanges à partir des composants (formule d'additivité)*

3.1.3.6.1 *Données disponibles pour tous les composants*

Afin de garantir une classification correcte d'un mélange, et pour n'avoir à effectuer le calcul qu'une seule fois pour tous les systèmes, secteurs et catégories, l'estimation de toxicité aiguë (ETA) des composants doit se faire de la façon suivante:

- a) inclure les composants de toxicité aiguë connue classés dans une des catégories de toxicité aiguë du SGH ;
- b) négliger les composants supposés ne pas être toxiques de manière aiguë (eau, sucre par exemple) ;
- c) négliger les composants pour lesquels les données disponibles proviennent d'un essai de dose limite (à la valeur limite supérieure pour la Catégorie 4 pour les voies d'exposition pertinentes, comme prévu au tableau 3.1.1) et ne démontrent pas de toxicité aiguë.

Les composants qui relèvent du champ d'application du présent paragraphe sont considérés comme ayant une ETA connue. Voir la note explicative b) au tableau 3.1.1 et le paragraphe 3.1.3.3 pour une application appropriée des données disponibles dans l'équation ci-dessous et le paragraphe 3.1.3.6.2.3.

L'ETA orale, cutanée ou par inhalation d'un mélange est calculée à partir des valeurs d'ETA des composants à prendre en compte, à l'aide de la formule ci-dessous:

$$\frac{100}{ETA_{mél}} = \sum_n \frac{C_i}{ETA_i}$$

où:

C_i est la concentration du composant i ,

n est le nombre de composants et i va de 1 à n ,

ETA_i est l'estimation de toxicité aiguë du composant i .

3.1.3.6.2 Cas où les données sont manquantes pour un ou plusieurs composants

3.1.3.6.2.1 Lorsqu'une ETA n'est pas disponible pour un des composants du mélange mais que des informations comme celles qui suivent permettent d'en déduire une valeur de conversion, la formule du paragraphe 3.1.3.6.1 reste valable.

Il peut s'agir d'évaluer :

- a) l'extrapolation entre des estimations de toxicité orale, cutanée et par inhalation². Pour cette évaluation, des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques peuvent être nécessaires ;
- b) l'évidence basée sur des cas d'exposition sur l'homme, indiquant des effets toxiques sans toutefois donner de dose létale ;
- c) l'évidence obtenue lors d'essais toxicologiques autres indiquant des effets toxiques sans toutefois donner de dose létale ; ou
- d) des données sur des substances apparentées obtenues en appliquant des relations structure-activité (SAR).

Cette démarche nécessite généralement un supplément d'information non négligeable et un expert très bien formé et expérimenté afin d'obtenir une estimation fiable de la toxicité aiguë. Le cas où des informations sont manquantes est traité au 3.1.3.6.2.3.

3.1.3.6.2.2 Lorsqu'un composant pour lequel on ne dispose pas d'information valable pour la classification est présent dans un mélange à une concentration $\geq 1\%$, on ne peut attribuer à ce mélange une estimation de sa toxicité aiguë de façon définitive. Dans cette situation, on classe le mélange sur la base des seuls composants connus et avec la mention que $\times \%$ du mélange consiste en composants de toxicité inconnue.

3.1.3.6.2.3 Si la concentration totale des composants de toxicité aiguë inconnue est $\leq 10\%$, il faut utiliser la formule du 3.1.3.6.1. Pour une concentration $> 10\%$, la formule doit être modifiée comme suit:

$$\frac{100 - \left(\sum C_{\text{inconnu}} \text{ si } > 10\% \right)}{ETA_{\text{mél}}} = \sum_n \frac{C_i}{ETA_i}$$

3.1.4 Communication du danger

Des considérations générales et particulières concernant les prescriptions d'étiquetage sont énoncées au Chapitre 1.4 «*Communication des dangers: Étiquetage*». L'annexe 2 contient des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. L'annexe 3 donne des exemples de conseils de prudence et de symboles qui peuvent être utilisés s'ils sont acceptés par les autorités compétentes. Le tableau ci-dessous présente les éléments d'étiquetage des substances et mélanges classés dans les Catégories 1 à 5 sur la base des critères développés dans le présent chapitre.

² Lorsque des mélanges contiennent des composants pour lesquels on ne dispose pas de données de toxicité aiguë pour chaque voie d'exposition, des estimations de toxicité aiguë peuvent être extrapolées à partir des données disponibles et appliquées aux voies d'exposition correspondantes (voir 3.1.3.2). Toutefois, les autorités compétentes peuvent prescrire des essais pour une voie d'exposition spécifique. Dans ces cas, le classement devrait être effectué pour cette voie sur la base des prescriptions de l'autorité compétente.

Tableau 3.1.3: Éléments d'étiquetage de toxicité aiguë

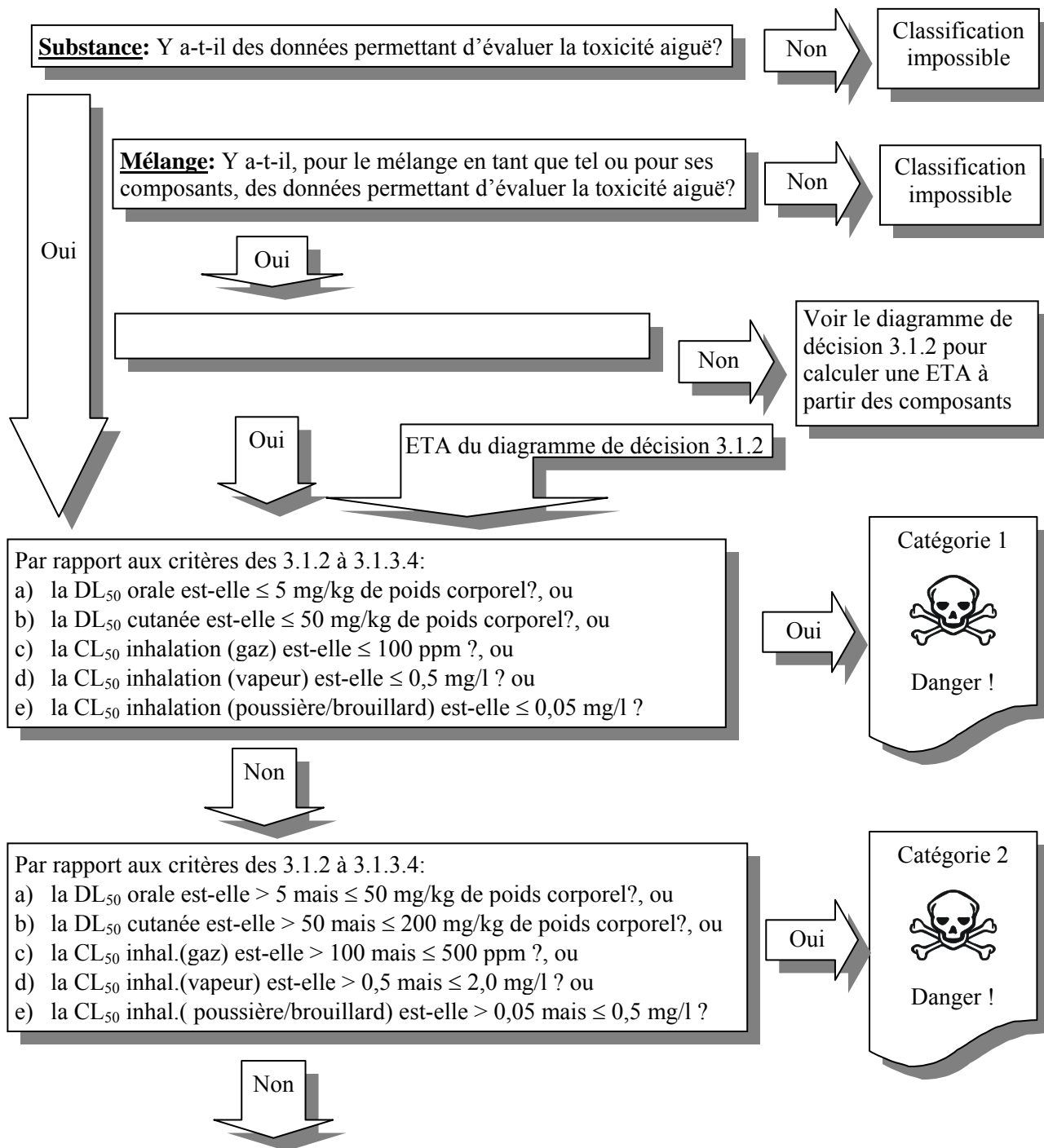
	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	Catégorie 5
Symbole	Tête de mort sur deux tibias	Tête de mort sur deux tibias	Tête de mort sur deux tibias	Point d'exclamation	<i>Pas de symbole</i>
Mention d'avertissement	Danger	Danger	Danger	Attention	Attention
Mention de danger					
– Oral	Mortel en cas d'ingestion	Mortel en cas d'ingestion	Toxique en cas d'ingestion	Nocif en cas d'ingestion	Peut être nocif en cas d'ingestion
– Cutané	Mortel par contact cutané	Mortel par contact cutané	Toxique par contact cutané	Nocif par contact cutané	Peut être nocif par contact cutané
– Par inhalation (voir Nota)	Mortel par inhalation	Mortel par inhalation	Toxique par inhalation	Nocif par inhalation	Peut être nocif par inhalation

NOTA: Si une substance ou un mélange apparaît également corrosif (d'après les données concernant notamment les effets sur la peau ou les yeux), le danger de corrosivité peut être également communiqué par certaines autorités à l'aide d'un symbole et/ou d'une mention de danger. En d'autres termes, outre le symbole approprié pour la toxicité aiguë, un symbole de corrosivité (utilisé pour la corrosivité pour la peau et les yeux) peut être ajouté ainsi qu'une mention du danger de corrosivité telle que « corrosif » ou « corrosif pour les voies respiratoires ».

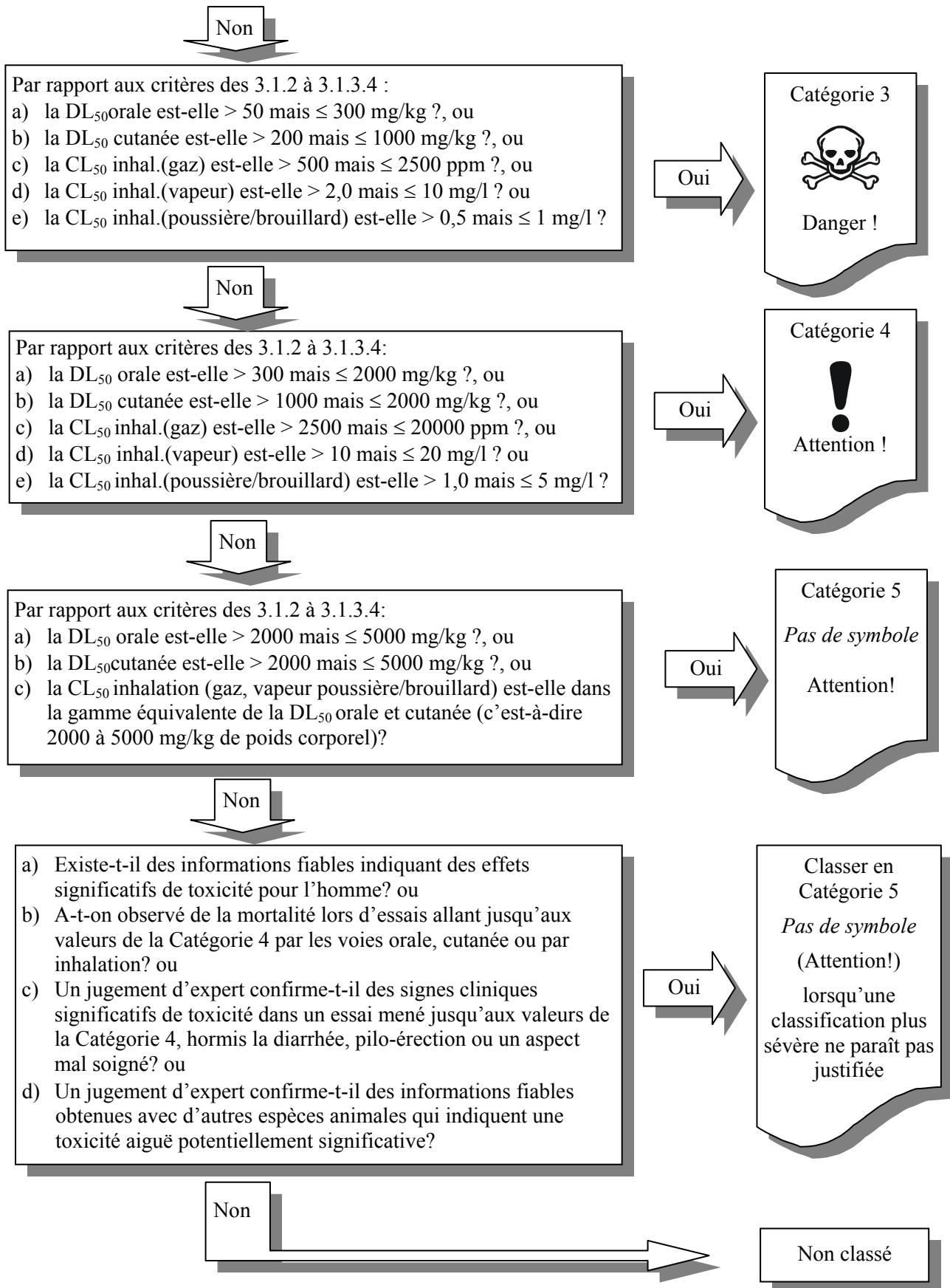
3.1.5 Procédure de décision

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système général harmonisé de classification, mais est fournie ici à titre d'aide à la décision. Il est vivement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères de classification avant et durant l'application de cette procédure de décision.

3.1.5.1 Diagramme de décision 3.1.1 pour la toxicité aiguë

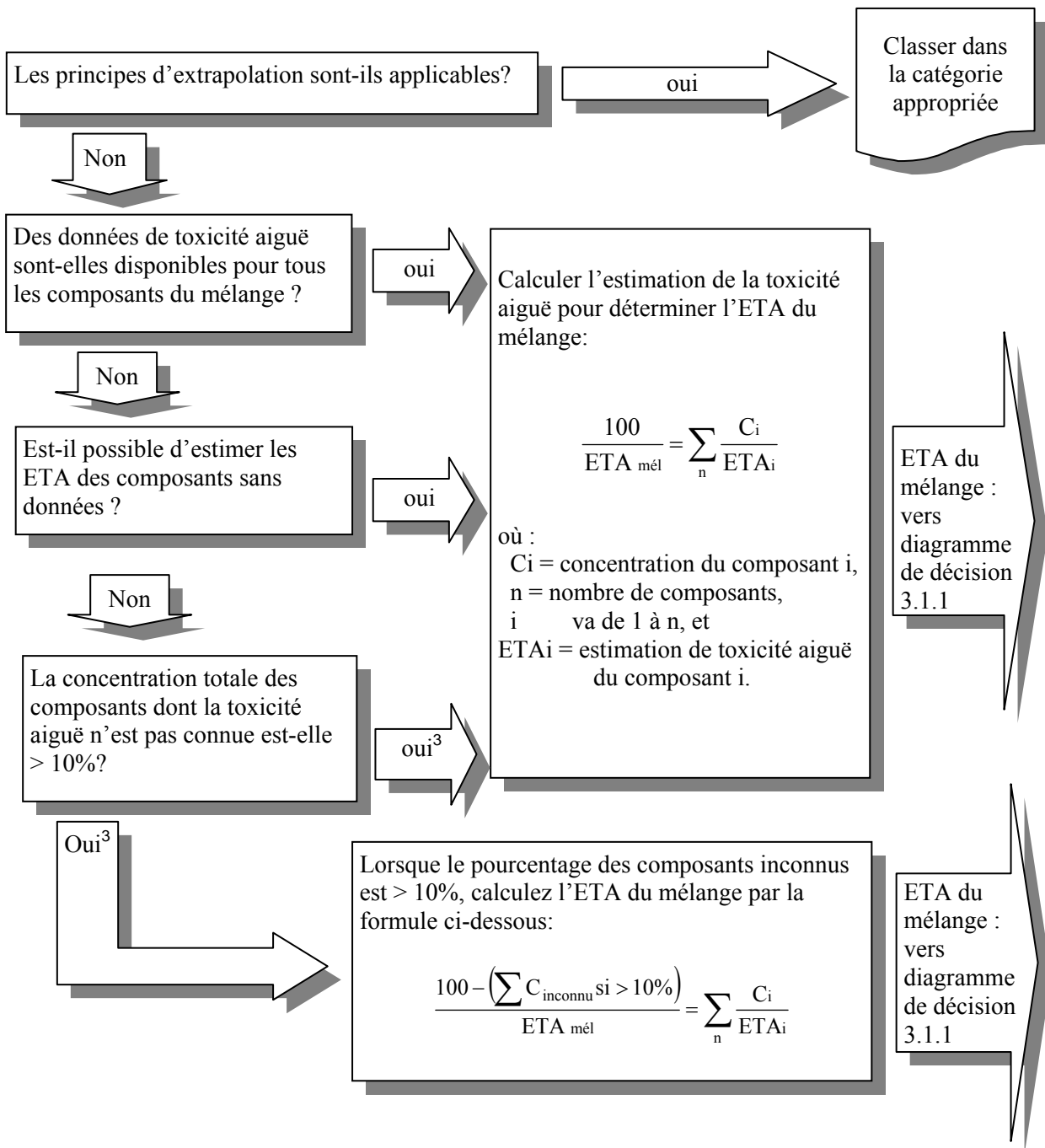


(Continue sur la page suivante)



(Continue sur la page suivante)

3.1.5.2 *Diagramme de décision 3.1.2 pour la toxicité aiguë (voir 3.1.3.5 et 3.1.3.6)*



³ Dans l'éventualité où un composant pour lequel on ne dispose d'aucune information valable est utilisé dans le mélange à une concentration $\geq 1\%$, on classera le mélange sur la base des seuls composants connus et avec la mention que x % du mélange consiste en composants de toxicité aiguë inconnue.

CHAPITRE 3.2

CORROSION CUTANÉE/IRRITATION CUTANÉE

3.2.1 Définitions et considérations générales

La *corrosion cutanée* désigne des lésions cutanées irréversibles, telles qu'une nécrose visible au travers de l'épiderme et dans le derme, à la suite de l'application d'une substance d'essai pendant une période allant jusqu'à 4 heures¹. Les réactions corrosives sont caractérisées par des ulcérations, saignements, escarres ensanglantées, et à la fin d'une période d'observation de 14 jours, par une décoloration due au blanchissement de la peau, par des zones d'alopecie et par des cicatrices. Un examen histopathologique peut s'avérer nécessaire pour évaluer des lésions équivoques.

L'*irritation cutanée* correspond à l'apparition sur la peau de lésions réversibles à la suite de l'application d'une substance d'essai pendant une période allant jusqu'à 4 heures¹.

3.2.2 Critères de classification pour les substances

3.2.2.1 Le système harmonisé de classification inclut des orientations sur l'utilisation des données à évaluer avant d'entreprendre des essais de corrosion et d'irritation cutanées sur des animaux. Il décrit également des catégories de danger de corrosion et d'irritation.

3.2.2.2 Plusieurs facteurs sont à prendre en considération lorsqu'on évalue le potentiel de corrosion et d'irritation des substances avant de procéder à des essais. Les substances solides (poudres) peuvent devenir corrosives ou irritantes lorsqu'elles sont humidifiées ou en contact avec la peau humide ou les muqueuses. En premier lieu, il y a les informations en relation directe avec les effets cutanés, et notamment les effets constatés chez l'homme, et les données résultant d'expositions uniques ou répétées et les observations faites sur des animaux. Dans certains cas, des informations suffisantes pour procéder à la classification peuvent être disponibles à partir de substances structurellement apparentées. De même, des pH extrêmes comme ≤ 2 et $\geq 11,5$ peuvent indiquer des effets cutanés, surtout lorsque le pouvoir tampon de la substance est connu, quoique la corrélation ne soit pas parfaite. On peut généralement s'attendre à ce que de tels agents produisent des lésions importantes sur la peau. Il est évident qu'une substance hautement toxique par voie cutanée ne peut être testée pour l'irritation et la corrosion cutanées car la dose nécessaire excéderait la dose toxique et entraînerait la mort des animaux d'essai. Lorsqu'on observe de la corrosion ou de l'irritation cutanée dans des études de toxicité aiguë menées jusqu'à la dose limite, il n'est pas nécessaire d'effectuer des essais supplémentaires, pour autant que les dilutions et les espèces utilisées soient équivalentes. Des méthodes alternatives *in vitro*, validées et acceptées, peuvent également aider dans la classification.

Tous les éléments d'information mentionnés disponibles pour un produit chimique doivent être pris en compte pour décider de la nécessité de procéder à des essais *in vivo*. Bien que l'évaluation d'un seul paramètre puisse suffire (voir 3.2.2.3), par exemple, une substance très alcaline doit être considérée comme corrosive pour la peau, il est préférable d'évaluer la totalité des informations disponibles afin d'arriver à une appréciation globale. Ceci est particulièrement vrai lorsqu'il y a des lacunes dans l'information. Généralement, il faut considérer en priorité les effets connus et les données humaines, puis les résultats d'essais sur animaux, et enfin les autres sources d'information mais il faut toujours raisonner au cas par cas.

3.2.2.3 Une évaluation des données initiales, procédant par étapes (voir Figure 3.2.1), peut, le cas échéant, être conduite tout en admettant que, dans certains cas, tous les éléments d'information ne sont pas forcément pertinents.

¹ Il s'agit d'une définition de travail dans le cadre de ce document.

Figure 3.2.1 : Stratégie d'essais et d'évaluation du potentiel de corrosion et irritation cutanées

Étape	Paramètre	Résultat	Conclusion
1a	Expérience sur l'homme ou sur les animaux ^(f)	→ Corrosif	→ Classer comme corrosif ^(a)
	Pas corrosif ou pas de donnée		
1b	Expérience sur l'homme ou sur les animaux ^(f)	→ Irritant	→ Classer comme irritant ^(a)
	Pas irritant ou pas de donnée		
1c	Expérience sur l'homme ou sur les animaux	→ Ni corrosif, ni irritant	→ Pas d'autres essais, pas de classification
	Pas de donnée		
2a	Relations structure-activité	→ Corrosif	→ Classer comme corrosif ^(a)
	Pas corrosif ou pas de donnée		
2b	Relations structure-activité	→ Irritant	→ Classer comme irritant ^(a)
	Pas irritant ou pas de donnée		
3	pH tamponné ^(b)	→ $\text{pH} \leq 2$ or ≥ 11.5	→ Classer comme corrosif ^(a)
	pH pas extrême ou pas de donnée		
4	Données cutanées sur animaux n'indiquent pas de nécessité pour d'autres essais sur animaux ^(c)	→ Oui	→ Autres essais jugés inutiles: peut être classé corrosif ou irritant
	Ni indication, ni donnée		
5	Essai <i>in vitro</i> de corrosion cutanée validé et accepté ^(d)	→ Réponse positive	→ Classer comme corrosif ^(a)
	Réponse négative ou pas de donnée		
6	Essai <i>in vitro</i> d'irritation cutanée validé et accepté ^(e)	→ Réponse positive	→ Classer comme irritant ^(a)
	Réponse négative ou pas de donnée		
7	Essai <i>in vivo</i> de corrosion cutanée sur un animal	→ Réponse positive	→ Classer comme corrosif ^(a)
	Réponse négative		
8	Essai <i>in vivo</i> d'irritation cutanée sur trois animaux ^(g)	→ Réponse positive	→ Pas d'autres essais, pas de classification
	Réponse négative	→ Pas d'autres essais	→ Classer comme irritant ^(a)
9	Essai par timbre sur l'homme si éthiquement justifié ^(f)	→ Réponse positive	→ Classer comme irritant ^(a)
	Rien comme ci-dessus	→ Réponse négative	→ Pas d'autres essais, pas de classification

- a) *Classer dans la catégorie harmonisée appropriée du tableau 3.2.1;*
- b) *La mesure du pH seul peut suffire, mais il est préférable d'évaluer la réserve acide ou alcaline. Des méthodes permettant d'évaluer la capacité tampon sont nécessaires;*
- c) *Les données in vivo déjà disponibles doivent être examinées avec soin afin de déterminer le besoin de procéder à des essais in vivo de corrosion/irritation cutanée. Lorsqu'on n'observe aucune corrosion ou irritation cutanée dans des études de toxicité aiguë menées jusqu'à la dose limite, ou qu'un essai de toxicité aiguë par voie dermique produit des effets très toxiques, il n'est pas nécessaire de faire des essais supplémentaires: la substance serait alors classée comme très dangereuse par voie cutanée en raison de sa toxicité aiguë. Que la substance soit également irritante ou corrosive pour la peau revêt une importance moindre. Dans l'évaluation des informations sur la toxicité aiguë cutanée, il faut garder à l'esprit que la description des lésions de la peau peut être incomplète, que les essais et les observations ont pu être réalisés avec une autre espèce animale que le lapin, et qu'entre espèces les réponses varient en fonction de la sensibilité ;*
- d) *Les lignes directrices de l'OCDE 430 et 431 sont deux exemples de tests in vitro pour la corrosion cutanée internationalement reconnus ;*
- e) *Actuellement, il n'y a pas de méthode in vitro d'irritation cutanée qui soit validée et acceptée au niveau international ;*
- f) *Les évaluations peuvent être faites à partir d'une exposition unique ou d'expositions répétées. Il n'existe pas de méthode d'essai pour l'irritation cutanée sur l'homme qui soit acceptée au niveau international, mais une ligne directrice de l'OCDE a été proposée ;*
- g) *L'essai est généralement fait avec trois animaux, dont un provient d'un essai de corrosion avec réponse négative.*

3.2.2.4 Corrosion

3.2.2.4.1 Le tableau 3.2.1 ne comprend qu'une seule catégorie harmonisée de corrosion, basée sur les résultats d'essais sur animaux. La corrosion cutanée consiste en une destruction des tissus de la peau, donc une nécrose allant de l'épiderme au derme, visible sur au moins un animal sur trois, suite à une exposition allant jusqu'à 4 heures. Les réactions corrosives sont caractérisées par des ulcérations, saignements, escarres ensanglantées, et à la fin d'une période d'observation de 14 jours, par une décoloration due au blanchissement de la peau, des zones d'alopécie et des cicatrices. Un examen histopathologique peut s'avérer nécessaire pour évaluer des lésions équivoques.

3.2.2.4.2 Certaines autorités utilisent plus d'une classe d'effets corrosifs ; trois sous-catégories sont décrites au tableau 3.2.1 : la sous-catégorie 1A se rapporte à des réponses suite à une exposition de 3 minutes et une période d'observation d'une heure ; la sous-catégorie 1B se rapporte à des réponses suite à une exposition allant de 3 minutes à une heure et une période d'observation allant jusqu'à 14 jours ; et la sous-catégorie 1C se rapporte à des réponses suite à une exposition de 1 à 4 heures et une période d'observation allant jusqu'à 14 jours.

Tableau 3.2.1: Catégorie et sous-catégories de corrosion cutanée ^a

Catégorie 1 Corrosif	Sous-catégories de corrosivité	Corrosif pour un animal sur trois au moins	
		exposition	observation
(applicable pour les autorités n'utilisant pas de sous-catégories)	(applicable pour certaines autorités seulement)		
Corrosif	1A	≤ 3 min	≤ 1 h
	1B	> 3 min ≤ 1 h	≤ 14 jours
	1C	> 1 h ≤ 4 h	≤ 14 jours

^a L'utilisation de données obtenues sur l'homme est traitée au 3.2.2.1 et au chapitre 1.3 (paragraphe 1.3.2.4.7).

3.2.2.5 Irritation

3.2.2.5.1 Le tableau 3.2.2 comprend une seule catégorie pour l'irritation. Cette catégorie:

- représente une moyenne des valeurs utilisées dans les classifications existantes;
- tient compte du fait que certaines substances provoquent des lésions qui persistent tout au long de l'essai;
- tient compte du fait que les résultats d'essais sur animaux peuvent être très variables. Les autorités qui souhaitent utiliser plus d'une catégorie d'irritation cutanée peuvent avoir recours à une catégorie supplémentaire pour les produits faiblement irritants.

3.2.2.5.2 La réversibilité des lésions est à prendre en compte lors d'évaluations de réponses d'irritation. Si l'inflammation (apparition d'alopecie sur une zone limitée, hyper-kératose, hyperplasie et desquamation) sur deux animaux ou plus perdure jusqu'à la fin de la période d'observation, la substance d'essai doit être considérée comme irritante.

3.2.2.5.3 Comme pour les essais de corrosion, les réponses d'essais d'irritation peuvent être très variables. Un critère spécial permet de traiter des cas où il y a une réponse d'irritation, qui, bien que significative, se trouve en dessous de la cotation moyenne d'une réponse positive. Par exemple, la substance d'essai peut être considérée irritante si la réponse d'au moins un des trois animaux soumis à essai est élevée, avec des lésions qui persistent jusqu'à la fin de la période normale d'observation de 14 jours. Ce critère spécial peut également être appliqué dans le cas d'autres réponses pour autant que celles-ci soient bien le résultat d'une exposition chimique. L'inclusion de ce critère dans le système augmente la sensibilité du système de classification.

3.2.2.5.4 Il n'existe qu'une seule catégorie pour l'irritation (Catégorie 2) basée sur des résultats d'essais sur animaux. Certaines autorités compétentes, comme celles qui réglementent les pesticides, peuvent aussi utiliser une catégorie moyenne pour les irritations moins sévères (Catégorie 3). Plusieurs critères différencient ces deux catégories ainsi qu'indiqué au tableau 3.2.2. La différence tient essentiellement dans le niveau de gravité de la réponse cutanée. Le critère majeur de la Catégorie 2 est qu'au moins deux animaux soumis à essai ont une réponse moyenne comprise entre ≥ 2.3 et ≤ 4.0 . La Catégorie 3 s'applique aux cas d'irritation moins sévère avec des réponses allant de ≥ 1.5 < 2,3 pour au moins deux animaux soumis à essai. Une fois classées en Catégorie 2 (Irritant), ces substances ne peuvent plus être classées dans la catégorie d'irritation moins sévère.

Tableau 3.2.2: Catégories d'irritation cutanée ^a

Catégories	Critères
Irritant pour la peau (Catégorie 2) (s'applique à toutes les autorités)	1) Score moyen $\geq 2,3$ et $\leq 4,0$ pour érythèmes et escarres ou oedèmes, pour au moins deux animaux sur trois testés, à 24, 48 et 72 h après l'enlèvement du timbre, ou obtenu, dans le cas de réactions différées, au cours d'observations faites pendant les trois jours consécutifs à l'apparition des premiers effets cutanés ; ou 2) Inflammation (alopécie locale, hyperkératose, hyperplasie et desquamations) qui persiste jusqu'à la fin de la période normale d'observation de 14 jours pour au moins 2 animaux ; ou 3) Des scores plus faibles lus sur un seul animal, lorsque les réponses varient fortement d'un animal à l'autre mais indiquent cependant des effets nettement positifs en relation avec une exposition chimique.
Irritant pour la peau (Catégorie 3) (s'applique seulement à certaines autorités)	Score moyen $\geq 1,5$ et $< 2,3$ pour érythèmes et escarres ou oedèmes, pour au moins deux animaux sur trois testés, à des moments d'observation situés à 24, 48 et 72 h après l'enlèvement du timbre, ou obtenu, dans le cas de réactions différées, au cours d'observations faites pendant les trois jours consécutifs à l'apparition des premiers effets cutanés (pour autant que la substance n'a pas été retenue dans la Catégorie 2).

^a L'utilisation de données obtenues sur l'homme est traitée au 3.2.2.1 et au chapitre 1.3 (paragraphe 1.3.2.4.7).

3.2.3 Critères de classification pour les mélanges

3.2.3.1 Classification de mélanges pour lesquels des données sont disponibles pour le mélange comme tel

3.2.3.1.1 Le mélange sera classé à l'aide des critères applicables aux substances, en prenant en compte les stratégies d'essais et évaluations pour les classes de danger concernées.

3.2.3.1.2 Contrairement à d'autres classes de danger, il existe pour certains types de produits chimiques des essais spécifiques pour la corrosivité cutanée qui permettent une classification précise et qui sont simples et relativement peu coûteux. Lorsqu'on envisage des essais avec des mélanges, il faut utiliser des stratégies procédant par étapes comme celles des critères de classification de substances afin d'obtenir une classification exacte et d'éviter des essais inutiles sur des animaux. Un mélange est classé corrosif pour la peau (Catégorie 1) si son pH est ≤ 2 ou $\geq 11,5$. Si la réserve alcaline ou acide est telle que la substance ou le mélange n'est pas corrosif en dépit d'un pH faible ou élevé, il faut en faire la démonstration, de préférence en faisant appel à un essai *in vitro* approprié et validé.

3.2.3.2 Classification de mélanges pour lesquels des données ne sont pas disponibles: Principes d'extrapolation

3.2.3.2.1 Lorsque le mélange lui-même n'a pas été testé pour la corrosion/irritation cutanée, mais que des données suffisantes autant sur les composants individuels que sur des mélanges similaires, permettant de caractériser les dangers du mélange sont disponibles, on pourra utiliser ces données à l'aide de principes d'extrapolation agréés. De cette façon, le processus de classification utilise au maximum les données disponibles afin de caractériser les dangers du mélange sans recourir à des essais supplémentaires sur animaux.

3.2.3.2.2 *Dilution*

Si un mélange testé est dilué avec un diluant qui appartient à une classe de corrosion/irritation équivalente à, ou plus faible que, celle du composant le moins corrosif/irritant, et qui n'est pas supposé influencer sur le pouvoir corrosif/irritant des autres composants, le nouveau mélange dilué peut être classé comme équivalent au mélange initial testé. S'il en est autrement, la méthode exposée au 3.2.3.3 peut être utilisée.

3.2.3.2.3 *Caractéristiques du lot de fabrication*

Le pouvoir corrosif/irritant d'un lot testé de production d'un mélange peut être considéré comme substantiellement équivalent à celui d'un lot non testé du même produit commercial, lorsqu'il est produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf s'il y a une raison de croire qu'il existe une variation importante ayant pu modifier la toxicité du lot non testé. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.2.3.2.4 *Concentration des mélanges de la catégorie de corrosion/irritation la plus élevée*

Si, après essai, un mélange est classé pour sa corrosivité dans la catégorie la plus sévère et si la concentration des composants est augmentée, le nouveau mélange concentré non testé doit être classé dans la même catégorie sans essais supplémentaires. Si, après essai, un mélange est classé dans la catégorie d'irritation la plus sévère et si la concentration des composants (pour autant qu'il n'y ait pas de composants corrosifs) est augmentée, le nouveau mélange concentré non testé doit être classé dans la même catégorie sans essais supplémentaires.

3.2.3.2.5 *Interpolation au sein d'une même catégorie*

Dans le cas de trois mélanges (A, B et C) de composants identiques, où les mélanges A et B ont été testés et sont dans la même catégorie de corrosion/irritation, et où le mélange C non testé contient les mêmes composants toxicologiquement actifs que les mélanges A et B mais à des concentrations comprises entre celles de ces composants dans les mélanges A et B, on considère que le mélange C appartient à la même catégorie de corrosion/irritation que A et B.

3.2.3.2.6 *Mélanges globalement similaires*

Dans le cas suivant :

- a) Deux mélanges i) A + B ;
 ii) C + B ;
- b) La concentration du composant B est essentiellement la même dans les deux mélanges ;
- c) La concentration de A dans le mélange i) est égale à celle de C dans ii) ;
- d) Les données de corrosion/irritation de A et C sont essentiellement équivalentes (donc A et C sont dans la même catégorie de danger et ils n'affectent pas la toxicité de B).

Si le mélange i) ou ii) est déjà classé d'après des données expérimentales, l'autre mélange peut être classé dans la même catégorie de danger.

3.2.3.2.7 *Aérosols*

Un mélange sous forme d'aérosol peut être classé dans la même catégorie de danger que le mélange des composants soumis à essai sans gaz propulsant, pourvu que ce dernier n'altère pas les propriétés corrosives ou irritantes du mélange lors de la vaporisation.

3.2.3.3 Classification de mélanges lorsque des données sont disponibles pour tous les composants ou seulement pour quelques composants

3.2.3.3.1 Afin d'utiliser toutes les données disponibles dans la classification des dangers que présente un mélange en ce qui concerne la corrosion et l'irritation, la supposition suivante est admise:

Les «composants pertinentes» d'un mélange sont ceux qui sont présents à des concentrations $\geq 1\%$ (en p/p pour les solides, liquides, poussières, brouillards et vapeurs et en v/v pour les gaz), sauf si l'on peut supposer (par exemple, dans le cas de composants corrosifs) qu'un composant présent à une concentration $< 1\%$ peut encore influencer la classification de danger du mélange pour ce qui est de la corrosion/irritation.

3.2.3.3.2 La classification des mélanges comme corrosifs ou irritants cutanés, lorsque des données sont disponibles pour les composants mais pas pour le mélange comme tel, est basée sur l'additivité. Chaque composant contribue aux propriétés totales de corrosion ou d'irritation en fonction de son pouvoir et de sa concentration. Un facteur de pondération de 10 est appliqué aux composants qui sont présents à une concentration, inférieure à la limite de concentration pour la classification en Catégorie 1, qui contribue cependant à la classification du mélange comme irritant. Le mélange est classé corrosif ou irritant lorsque la somme des concentrations de tels composants excède une valeur seuil/limite de concentration.

3.2.3.3.3 Au tableau 3.2.3 figurent les valeurs seuils/limites de concentration qui guident la classification d'un mélange comme corrosif ou irritant pour la peau.

3.2.3.3.4 Il faut apporter un soin particulier lors de la classification de certaines catégories de produits chimiques tels que acides, bases, sels inorganiques, aldéhydes, phénols et tensioactifs. L'approche décrite aux 3.2.3.3.1 et 3.2.3.3.2 pourrait être inappropriée car beaucoup de ces substances sont corrosives ou irritantes à des concentrations inférieures à 1%. Dans le cas de mélanges contenant des acides forts ou des bases fortes, le pH est le critère de classification (voir 3.2.3.1.2) car il offre une meilleure indication du pouvoir corrosif que les limites de concentration du tableau 3.2.3. Un mélange contenant des composants corrosifs ou irritants qui ne peut pas être classé par l'approche d'additivité expliquée au tableau 3.2.3 à cause de ses caractéristiques chimiques devrait être classé en Catégorie 1 si la concentration d'un des composants corrosifs est supérieure ou égale à 1%, et en Catégorie 2/3 si la concentration d'un des composants irritants est supérieure ou égale à 3%. La classification de mélanges dont les composants ne se prêtent pas à l'approche du tableau 3.2.3 est résumée dans le tableau 3.2.4.

3.2.3.3.5 Parfois, des données fiables peuvent indiquer que la corrosion/irritation par un composant n'est pas démontrée pour des concentrations supérieures aux valeurs seuils/limites de concentration standard des tableaux 3.2.3 et 3.2.4. Dans ce cas, le mélange doit être classé en tenant compte de ces données là (voir 1.3.3.2 «*Utilisation de valeurs seuil ou de limites de concentration*»). Parfois également, lorsqu'on ne s'attend pas à une corrosion/irritation évidente d'un composant présent à un niveau supérieur aux valeurs seuils/limites de concentration standard des tableaux 3.2.3 et 3.2.4, il faut envisager de procéder à un essai sur le mélange. Dans ces situations, il faut appliquer la stratégie par étapes décrite au 3.2.3 et illustrée par la figure 3.2.1.

3.2.3.3.6 Si des données indiquent qu'un (ou des) composant(s) pourrai(en)t être corrosif(s) ou irritant(s) à une concentration $< 1\%$ (corrosif) ou $< 3\%$ (irritant), le mélange doit être classé selon ces données (voir 1.3.3.2, «*Utilisation de valeurs seuil ou de limites de concentration*»).

Tableau 3.2.3: Concentrations de composants classés en Catégories 1, 2 ou 3 qui déterminent la classification du mélange comme corrosif/irritant pour la peau (Catégories 1, 2 ou 3)

Somme des composants classés en :	Concentration des composants qui déterminent la classification du mélange		
	Corrosif	Irritant	
	Catégorie 1 <i>(voir nota ci-dessous)</i>	Catégorie 2	Catégorie 3
Catégorie 1	≥ 5 %	≥ 1 % mais < 5 %	
Catégorie 2		≥ 10 %	≥ 1 % mais < 10 %
Catégorie 3			≥ 10 %
(10 × Catégorie 1) + Catégorie 2		≥ 10 %	≥ 1 % mais < 10 %
(10 × Catégorie 1) + Catégorie 2 + Catégorie 3			≥ 10 %

NOTA Quelques autorités seulement utilisent les sous-catégories de la Catégorie 1 (corrosif). Dans ces cas, la somme de tous les composants classés dans chacune des Catégories 1A, 1B ou 1C doit dépasser 5 % pour que le mélange soit classé 1A, 1B ou 1C. Si la somme des composants de Catégorie 1A est < 5 % mais que celle des composants 1A + 1B est ≥ 5 %, le mélange est classé en 1B. De la même façon, si la somme 1A + 1B est < 5 %, mais que la somme 1A + 1B + 1C est ≥ 5 %, le mélange est classé en 1C.

Tableau 3.2.4: Concentration de composants d'un mélange, pour lesquels l'additivité n'est pas applicable, qui déterminent la classification du mélange comme corrosif/irritant pour la peau

Composant	Concentration	Mélange classé en catégorie:
Acide avec pH ≤ 2	≥ 1 %	Catégorie 1
Base avec pH ≥ 11,5	≥ 1 %	Catégorie 1
Autres composants corrosifs de Catégorie 1 pour lesquels l'additivité n'est pas applicable	≥ 1 %	Catégorie 1
Autres composants irritants des Catégories 2/3, y compris des acides et des bases, pour lesquels l'additivité n'est pas applicable	≥ 3 %	Catégorie 2

3.2.4 Communication du danger

Des considérations générales et particulières concernant les prescriptions d'étiquetage sont énoncées au Chapitre 1.4 (*Communication des dangers: Étiquetage*). L'annexe 2 contient des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. L'annexe 3 donne des exemples de conseils de prudence et de symboles qui peuvent être utilisés s'ils sont acceptés par les autorités compétentes. Le tableau 3.2.5 présente les éléments d'étiquetage des substances et mélanges classés dans les catégories de corrosion et irritation sur la base des critères développés dans le présent chapitre.

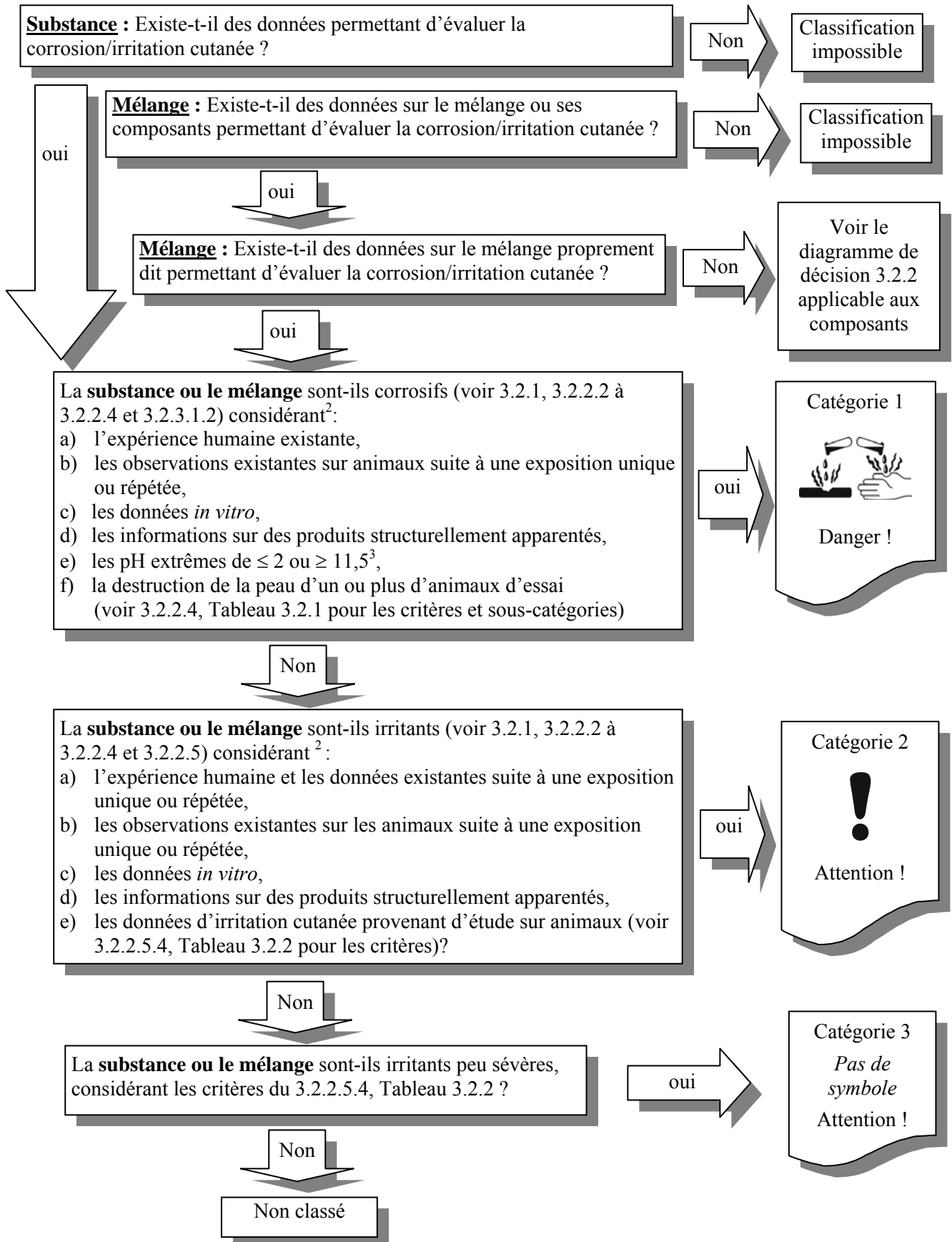
Tableau 3.2.5 : Éléments d'une étiquette de corrosion cutanée/irritation cutanée

	Catégorie 1			Catégorie 2	Catégorie 3
	1 A	1 B	1 C		
Symbole	Corrosion	Corrosion	Corrosion	Point d'exclamation	<i>Pas de symbole</i>
Mention d'avertissement	Danger	Danger	Danger	Attention	Attention
Mention de danger	Provoque de graves brûlures de la peau et des lésions oculaires	Provoque de graves brûlures de la peau et des lésions oculaires	Provoque de graves brûlures de la peau et des lésions oculaires	Provoque une irritation cutanée	Provoque une légère irritation cutanée

3.2.5 Procédure de décision pour la corrosion cutanée/irritation cutanée

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système général harmonisé de classification, mais est fournie ici à titre d'aide à la décision. Il est vivement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères de classification avant et durant l'application de cette procédure de décision.

3.2.5.1 *Diagramme de décision 3.2.1 pour la corrosion cutanée/irritation cutanée*

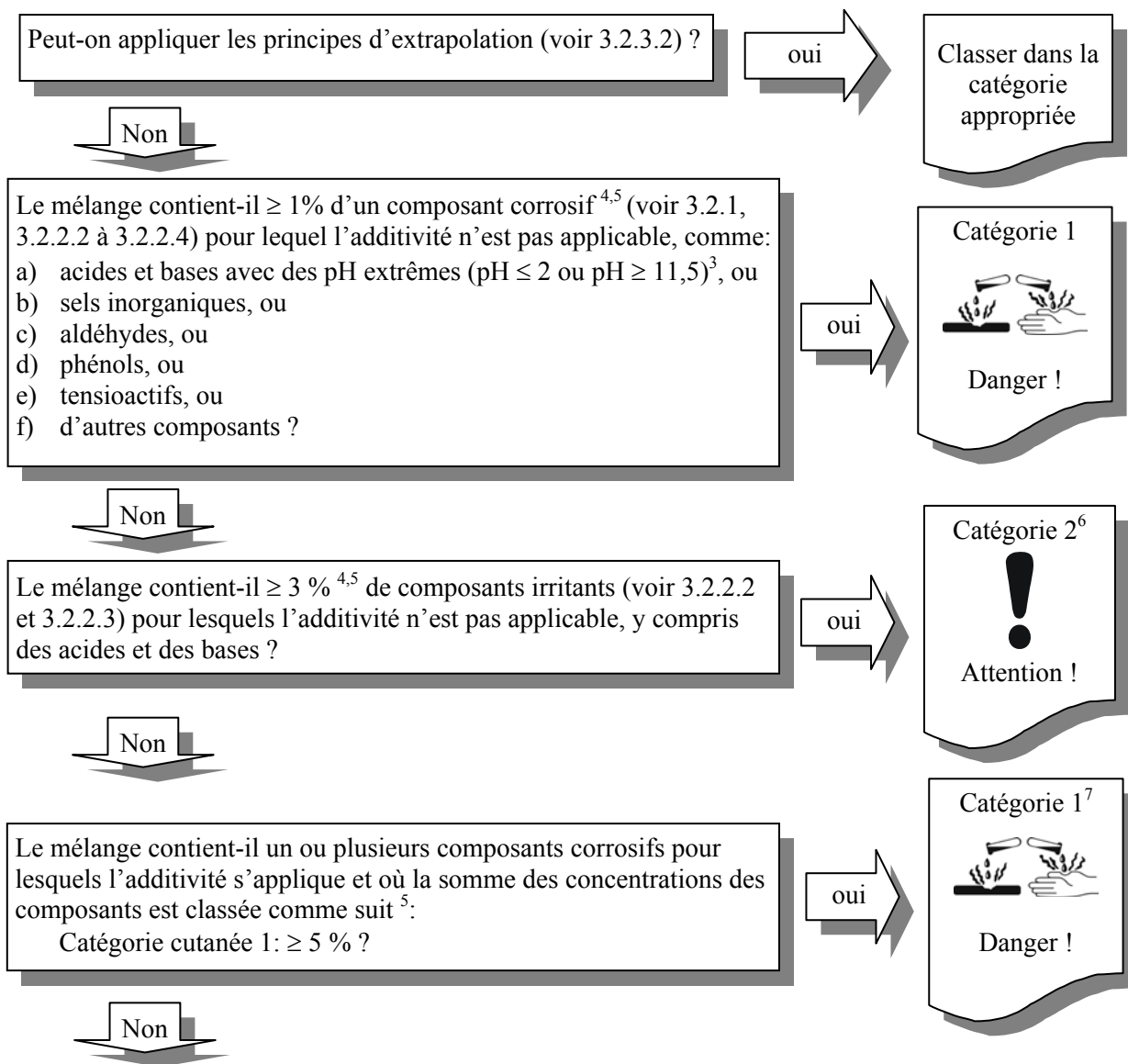


² Voir détails pour la stratégie d'essais et d'évaluation en figure 3.2.1.

³ Tenir compte de la capacité tampon acide/alcaline, si approprié.

3.2.5.2 Diagramme de décision 3.2.2 pour la corrosion/irritation cutanées

Classification des mélanges sur la base d'information ou de données sur les composants



(Continue sur la page suivante)

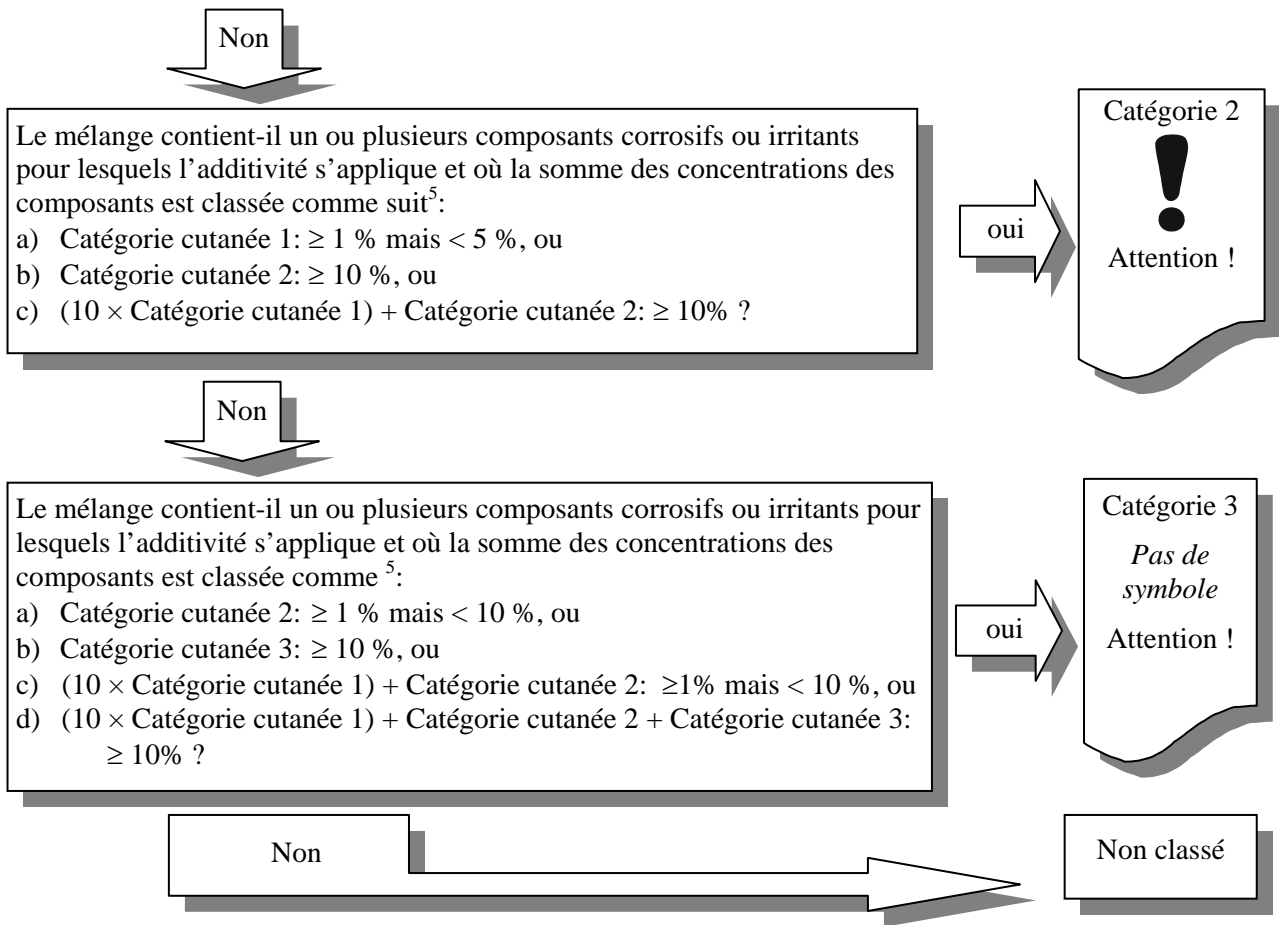
³ Tenir compte de la capacité tampon acide/alcaline, si approprié.

⁴ Ou, si justifié, < 1%, voir 3.2.3.3.1.

⁵ Pour des limites de concentration spécifiques, voir 3.2.3.3.6. Voir également chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 « Utilisation de valeurs seuil ou de limites de concentration ».

⁶ Si le mélange contient aussi des composants corrosifs ou irritants pour la peau pour lesquels le principe d'additivité s'applique, passer directement à l'étape suivante.

⁷ Voir la note accompagnant le tableau 3.2.3 pour les détails des sous-catégories de la Catégorie 1.



⁵ Pour des limites de concentration spécifiques, voir 3.2.3.3.6. Voir également chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 « Utilisation de valeurs seuil ou de limites de concentration ».

CHAPITRE 3.3

LÉSIONS OCULAIRES GRAVES/IRRITATION OCULAIRE

3.3.1 Définitions et considérations générales

Les *lésions oculaires graves* sont des lésions des tissus oculaires ou une dégradation sévère de la vue, qui, suite à l'application d'une substance d'essai à la surface antérieure de l'œil, ne sont pas totalement réversibles dans les 21 jours qui suivent l'application¹.

L'*irritation oculaire* consiste en une atteinte de l'œil, qui, suite à l'application d'une substance d'essai à la surface antérieure de l'œil, est totalement réversible dans les 21 jours qui suivent l'application¹.

3.3.2 Critères de classification de substances

3.3.2.1 Un schéma d'essais et d'évaluations par étapes successives est présenté. Ce schéma combine des informations déjà disponibles sur les lésions oculaires graves et sur l'irritation oculaire (y compris des données acquises sur l'homme et les animaux), des considérations de relations structure-activité (RSA), ainsi que des résultats d'essais *in vitro* validés, afin d'éviter des essais non-indispensables sur les animaux.

3.3.2.2 Les propositions de classification pour l'irritation oculaire et les lésions oculaires graves sont basées sur des éléments harmonisés utilisés par toutes les autorités. Il existe également en option des sous-catégories qui peuvent être suivies par certaines autorités, comme par exemple celles qui classent les pesticides.

Le système harmonisé donne également des orientations sur les informations qui doivent être évaluées avant que ne soient entrepris des essais sur animaux visant les effets provoquant des lésions aux yeux. Le système harmonisé comprend également des catégories de danger pour les lésions oculaires locales.

3.3.2.3 Avant tout essai *in vivo* pour les lésions oculaires graves et pour l'irritation oculaire, il faut examiner toutes les informations existantes sur la substance à tester. Souvent, il est possible de décider à l'avance, et sur la base de données existantes, qu'une substance provoquera ou non des lésions graves (et irréversibles) aux yeux. Si la substance peut ainsi être classée, il est inutile de la soumettre à essai. Il est recommandé d'utiliser, pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire, une stratégie d'essais par étapes lorsqu'on veut évaluer des données existantes ou lorsqu'il s'agit d'une substance nouvelle qui n'a pas encore été étudiée.

3.3.2.4 Dans la détermination du potentiel des substances à provoquer des lésions oculaires graves ou des irritations oculaires, il faut prendre en considération plusieurs facteurs, et cela avant de commencer les essais. En premier lieu, il faut utiliser l'expérience relative accumulée sur l'homme et les animaux car elle donne des informations en relation directe avec les effets sur les yeux. Dans certains cas, une information suffisante pour décider du niveau de danger potentiel peut être disponible en examinant des substances structurellement apparentées. De même, des pH extrêmes comme ≤ 2 et ≥ 11.5 peuvent provoquer des lésions oculaires graves, surtout lorsque conjointement la capacité tampon de la solution est forte. De tels agents peuvent induire des effets sévères sur les yeux. L'éventualité que la substance puisse provoquer une corrosion cutanée doit être évaluée avant de considérer qu'elle peut aussi causer des lésions oculaires graves ou de l'irritation oculaire, cela pour éviter des essais sur des effets oculaires en utilisant des substances connues pour être corrosives pour la peau. Les résultats obtenus par d'autres méthodes *in vitro*, acceptées et validées, peuvent être utilisés dans les décisions de classification.

¹ Il s'agit d'une définition de travail dans le cadre de ce document.

3.3.2.5 Tous les éléments d'information mentionnés, disponibles pour une substance, doivent être pris en compte pour décider de la nécessité de procéder à des essais d'irritation oculaire *in vivo*. Quoique la prise en compte d'un seul paramètre du schéma d'évaluation peut suffire (par exemple, une substance très alcaline doit être considérée comme localement corrosive), il est préférable d'évaluer la totalité des informations disponibles afin d'arriver à une appréciation globale. Ceci est particulièrement vrai lorsqu'il y a des lacunes dans l'information. Généralement, il faut d'abord prendre en compte les effets connus sur l'homme, ensuite les résultats d'essais d'irritation cutanée sur animaux et d'autres essais validés. Autant que possible, tout essai de substances corrosives sur animaux doit être évité.

3.3.2.6 Une évaluation des données initiales procédant par étapes, peut, le cas échéant, être conduite tout en admettant que, dans certains cas, tous les éléments d'information ne sont pas pertinents. Le schéma de la Figure 3.3.1 a été développé grâce aux contributions de centres et comités nationaux et internationaux lors de l'Atelier de l'OCDE sur l'harmonisation de méthodes de validation et critères d'acceptation de méthodes d'essais toxicologiques alternatives à Solna en Suède².

3.3.2.7 Lorsque les données nécessaires pour une telle stratégie d'essais ne peuvent pas être réunies, l'approche par étapes fournit de bonnes orientations sur la façon d'organiser les informations disponibles sur le produit soumis à évaluation et permet de prendre des décisions pondérées concernant l'évaluation des dangers et la classification (idéalement sans procéder à de nouveaux essais sur animaux).

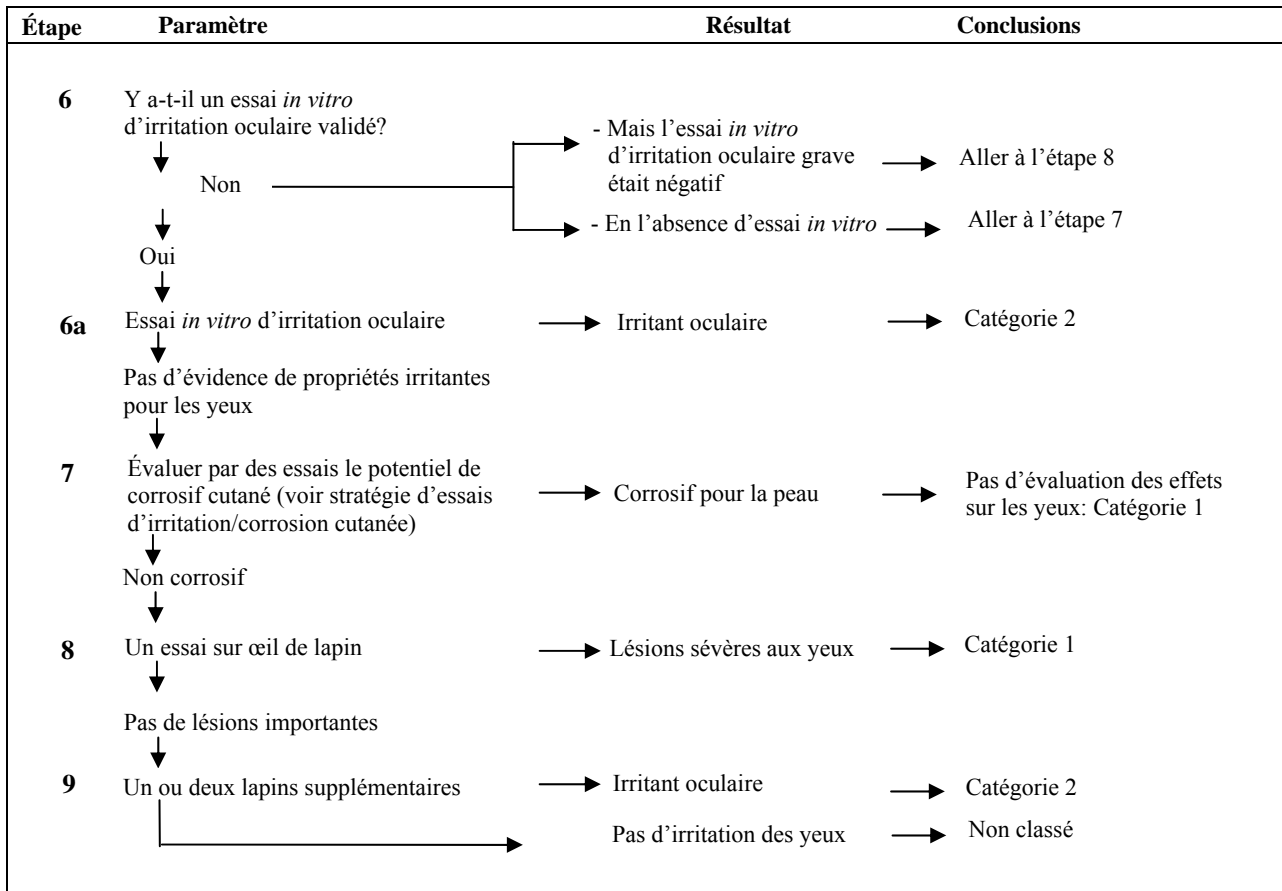
² OCDE (1996) *Rapport final de l'Atelier de l'OCDE sur l'Harmonisation de Méthodes de validation et critères d'acceptation de méthodes d'essais toxicologiques alternatives* ;

Figure 3.3.1: Stratégie d'essais et d'évaluation de lésions oculaires graves et irritation oculaire (voir également la figure 3.2.1 «Stratégie d'essais et d'évaluation du potentiel de corrosion et irritation cutanées»)

Étape	Paramètre	Résultat	Conclusions
1a	Données historiques sur l'expérience avec l'homme ou sur les animaux	↳ Lésions oculaires graves	↳ Catégorie 1
		↳ Irritant pour les yeux	↳ Catégorie 2
	Inexistantes ou non disponibles		
1b	Données historiques à partir de l'expérience sur l'homme ou sur les animaux	↳ Corrosif pour la peau	↳ Pas d'évaluation des effets sur les yeux: Catégorie 1
	Inexistantes ou non disponibles		
1c	Données historiques à partir de l'expérience sur l'homme ou sur les animaux	↳ Irritant cutané	↳ Pas d'évaluation des effets sur les yeux: Catégorie 2
	Inexistantes ou non disponibles		
2a	Relations structure-activité	↳ Lésions oculaires graves	↳ Catégorie 1
	Inexistantes ou non disponibles		
2b	Relations structure-activité	↳ Irritant pour les yeux	↳ Pas d'évaluation des effets sur les yeux: Catégorie 2
	Inexistantes ou non disponibles		
2c	Relations structure-activité	↳ Corrosif pour la peau	↳ Pas d'évaluation des effets sur les yeux: Catégorie 1
	Inexistantes ou non disponibles		
3a	pH/ réserve acide ou alcaline	↳ pH ≥ 11.5 or pH ≤ 2 (eu égard à la capacité tampon acide ou alcaline)	↳ Catégorie 1
3b	2 < pH < 11.5 (pas de capacité tampon)		
4	Autres informations indiquant une corrosion cutanée	↳ Oui	↳ Pas d'évaluation des effets sur les yeux: Catégorie 1
		↳ Non	
5	Y a-t-il un essai <i>in vitro</i> validé de lésions oculaires?	↳ Non	↳ Aller à l'étape 6
5a	Test <i>in vitro</i> d'irritation oculaire grave	↳ Lésions oculaires graves	↳ Catégorie 1
		↳ N'est pas un irritant oculaire grave	

(Continue sur la page suivante)

Figure 3.3.1 (suite) : Stratégie d'essais et d'évaluation de lésions oculaires graves et irritation oculaire (voir également la figure 3.2.1 «Stratégie d'essais et d'évaluation du potentiel de corrosion et irritation cutanées»)



NOTES concernant la Figure 3.3.1:

Étapes 1a et 1b : *Données historiques tirées de l'expérience sur l'homme ou sur les animaux: les informations déjà disponibles sur l'irritation oculaire et la corrosion cutanée sont mentionnées séparément car la corrosion cutanée doit être évaluée lorsqu'il n'y a pas de données sur les effets localisés sur les yeux. L'analyse de l'expérience antérieure avec la substance permet d'identifier le potentiel pour des lésions oculaires graves ainsi que pour la corrosion et l'irritation, qu'il s'agisse d'effets cutanés ou oculaires.*

- i) *Pendant l'étape 1a, la détermination fiable d'irritation oculaire sur la base de l'expérience sur l'homme ou les animaux dépend du jugement d'experts. Dans la plupart des cas, l'expérience sur l'homme est faite d'observations liées à des accidents, et il faut donc comparer les effets observés avec les critères de classification établis pour l'évaluation des résultats d'essais sur animaux.*
- ii) *Pendant l'étape 1b - évaluation de la corrosivité pour la peau - il ne faut pas instiller dans les yeux d'animaux des substances qui sont corrosives pour la peau ; elles doivent être considérées comme occasionnant des lésions oculaires graves (Catégorie 1).*

Étape 2a à 2c : *Les RSA (Relations structure-activité) pour l'irritation oculaire et la corrosion cutanée sont répertoriées séparément, mais en réalité elles seront probablement évaluées parallèlement. Dans cette étape il faut appliquer des RSA validées et acceptées. L'analyse RSA permet d'identifier le potentiel pour des lésions oculaires graves et de la corrosion et de l'irritation tant cutanée qu'oculaire ;*

- i) *L'étape 2a, qui fournit une détermination fiable de l'irritation oculaire sur la base d'évaluations théoriques, n'est généralement appropriée que pour des substances homologues d'agents dont les propriétés sont bien connues ;*
- ii) *Pendant l'étape 2c - évaluation théorique de la corrosivité cutanée - : les substances corrosives pour la peau ne doivent pas être instillées dans les yeux des animaux: elles doivent être considérées comme occasionnant des lésions oculaires graves (Catégorie 1).*

Étape 3: *Les pH extrêmes ≤ 2 et $\geq 11,5$ sont indicatifs d'effets sévères localisés, et particulièrement lorsqu'ils sont associés à une capacité tampon acide ou alcaline. Les substances qui ont ces caractéristiques doivent être considérées comme causant des lésions oculaires graves (Catégorie 1).*

Étape 4: *Toutes les informations accessibles doivent être utilisées, y compris l'expérience sur l'homme. Toutefois, seules les données préexistantes doivent être utilisées (par exemple, les résultats d'un essai de DL₅₀ cutanée ou des données historiques de corrosion de la peau).*

Étape 5: *On doit utiliser d'autres méthodes validées selon des principes et critères agréés sur le plan international (voir 1.3.2 du chapitre 1.3) pour l'évaluation de l'irritation oculaire ou de lésions oculaires graves (par exemple, l'opacité irréversible de la cornée).*

Étape 6: *Cette étape ne paraît pas réalisable dans un avenir proche. D'autres méthodes validées pour l'évaluation fiable de l'irritation oculaire réversible doivent encore être développées.*

Étape 7: *En absence de toute autre information pertinente, il faut faire appel à un essai de corrosion/irritation reconnu sur le plan international, précédant éventuellement un essai d'irritation sur l'oeil de lapin. Il faut procéder par étapes. Si possible sélectionner un essai de corrosion cutanée in vitro validé. Si un tel essai n'est pas disponible, recourir à des essais sur animaux (voir la stratégie d'irritation/corrosion cutanée, section 3.2.2).*

Étape 8: *Il s'agit de l'évaluation graduelle de l'irritation oculaire in vivo. Lorsqu'un essai de concentration limite du produit sur un lapin met en évidence des lésions oculaires graves, des essais complémentaires ne sont pas nécessaires.*

Étape 9: *On peut se limiter à ne soumettre que deux animaux (y compris celui utilisé pour identifier le potentiel de causer des effets graves) à un essai d'irritation lorsque les résultats obtenus avec les deux animaux concordent dans leurs réponses, clairement positives ou négatives. Dans le cas de réponses non concordantes ou ambiguës, le test sur un troisième animal est alors nécessaire. Selon le résultat obtenu sur ce troisième animal, la classification peut s'imposer ou pas.*

3.3.2.8 Effets irréversibles sur les yeux / lésions oculaires graves (Catégorie 1)

Une seule catégorie harmonisée de danger est utilisée pour les substances qui ont le potentiel de causer des lésions oculaires graves. Les critères pour cette catégorie de danger, (Catégorie 1, effets irréversibles sur les yeux), sont donnés ci-dessous. Les effets observés incluent des animaux qui manifestent des lésions de degré 4 de la cornée et d'autres réactions sévères, comme la destruction de la cornée, observées à un moment quelconque de l'essai, aussi bien que l'opacité persistante de la cornée, la coloration de la cornée par un colorant, les adhérences, le panus et les interférences avec le fonctionnement de l'iris et autres effets qui affectent la vue. Dans ce contexte, on considère que les lésions persistantes sont celles qui ne sont pas totalement réversibles à la fin de la période normale d'observation de 21 jours. La Catégorie 1 comprend également les substances provoquant une opacité de la cornée ≥ 3 ou une inflammation de l'iris (iritis) > 1.5 détectées dans l'essai de Draize sur le lapin: ces lésions sévères ne sont généralement pas réversibles en deçà de 21 jours.

Tableau 3.3.1 : Catégories d'effets irréversibles sur les yeux ^a

<p>Un irritant oculaire de Catégorie 1 est une substance qui provoque:</p> <p>a) sur un animal au moins des effets sur la cornée, l'iris ou la conjonctive que l'on ne prévoit pas être réversibles ou qui ne sont pas totalement réversibles pendant la période d'observation, normalement 21 jours ; et/ou</p> <p>b) sur au moins deux des trois animaux soumis à essai une réponse positive :</p> <p>i) d'opacité de la cornée ≥ 3 ; et/ou</p> <p>ii) iritis $> 1,5$;</p> <p>et ceci en termes de la moyenne des scores enregistrés 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai.</p>
--

^a *L'utilisation de données obtenues sur l'homme est traitée au Chapitre 1.1, paragraphe 1.1.2.5 c) (« Objet, portée et mise en œuvre du SGH »), et au Chapitre 1.3, paragraphe 1.3.2.4.7 (« Classification des substances et des mélanges dangereux)*

3.3.2.9 Effets réversibles sur les yeux (Catégorie 2)

Il existe une seule catégorie qui regroupe les substances qui ont le potentiel d'induire une irritation oculaire réversible. Cette catégorie pour l'irritation oculaire comprend une sous-catégorie optionnelle qui regroupe les substances qui induisent des effets réversibles en moins de 7 jours.

Les autorités qui préfèrent utiliser une seule catégorie pour classer l'irritation oculaire peuvent utiliser la Catégorie 2 harmonisée, «Irritant pour les yeux», les autres autorités peuvent avoir une préférence pour une distinction plus fine et utiliseront les Catégories 2A «irritant pour les yeux» et 2B « faiblement irritant pour les yeux ».

Tableau 3.3.2: Catégories d'effets réversibles sur les yeux

<p>La Catégorie 2A, irritant pour les yeux, comprend les substances d'essai qui provoquent:</p> <p>a) une réponse positive sur au moins deux des trois animaux soumis à essai, soit:</p> <p>i) Une opacité de la cornée ≥ 1, et/ou</p> <p>ii) Une irritation de l'iris (iritis) ≥ 1, et/ou</p> <p>iii) Une rougeur de la conjonctive ≥ 2, et/ou</p> <p>iv) Un oedème de la conjonctive (chemosis) ≥ 2</p> <p>en termes de la moyenne des scores enregistrés 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai, et une réponse totalement réversible en deçà d'une période d'observation normale de 21 jours.</p> <p>On peut grouper à part, dans une Catégorie 2B, les substances modérément irritantes pour les yeux lorsque les effets mentionnés ci-dessus sont totalement réversibles au cours des 7 jours d'observation.</p>

Il faut prendre en compte une éventuelle variabilité, si elle est importante, des réponses de l'essai animal.

3.3.3 Critères de classification pour les mélanges

3.3.3.1 Classification de mélanges pour lesquels des données sont disponibles pour le mélange comme tel

Le mélange sera classé à l'aide des critères applicables aux substances, en prenant en compte les stratégies d'essais et d'évaluation des données.

Contrairement à d'autres classes de danger, il existe pour certains types de produits chimiques des essais pour la corrosivité cutanée qui permettent une classification précise et qui sont simples et relativement peu coûteux. Lorsqu'on envisage de faire des essais avec des mélanges, il faut utiliser des stratégies procédant par étapes comme celles qui sont incluses dans les critères de classification de substances pour la corrosion cutanée, les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire, afin d'obtenir une classification correcte et d'éviter des essais inutiles sur des animaux. Un mélange est classé comme causant des lésions oculaires graves (Catégorie 1 oculaire) si son pH est ≤ 2 ou $\geq 11,5$. Si la capacité tampon alcaline ou acide est telle que la substance ou le mélange puisse, en dépit d'un pH faible ou élevé, ne pas provoquer des lésions oculaires graves, il faut en faire la démonstration en procédant à des essais supplémentaires, de préférence en faisant appel à un essai *in vitro* approprié validé.

3.3.3.2 Classification de mélanges pour lesquels des données ne sont pas disponibles : principes d'extrapolation

3.3.3.2.1 Lorsque le mélange lui-même n'a pas été testé pour la corrosion cutanée ou son potentiel à causer des lésions oculaires graves ou d'irritation oculaire, mais que des données suffisantes autant sur les composants individuels que sur des mélanges similaires, permettant de caractériser les dangers du mélange sont disponibles, on pourra utiliser ces données à l'aide de principes d'extrapolation agréés. De cette façon, le processus de classification utilise au maximum les données disponibles afin de caractériser les dangers du mélange sans recourir à des essais supplémentaires sur animaux.

3.3.3.2.2 Dilution

Si un mélange testé est dilué avec un diluant qui appartient à une catégorie de lésions oculaires graves ou d'irritation oculaire, équivalente à, ou plus faible que, celle du composant le moins dangereux, et qui n'est pas supposé influencer sur le pouvoir corrosif/irritant des autres composants, le nouveau mélange dilué peut être classé comme équivalent au mélange initial testé. S'il en est autrement, la méthode exposée au 3.3.3.3 peut être utilisée.

3.3.3.2.3 Caractéristiques du lot de fabrication

Le pouvoir irritant/la capacité à causer des lésions oculaires graves, d'un lot testé de production d'un mélange peut être considéré comme substantiellement équivalent à celui d'un autre lot non testé du même produit commercial lorsqu'il est produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf s'il y a une raison de croire qu'il existe une variation importante ayant pu modifier la toxicité du lot non testé. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.3.3.2.4 Concentration de mélanges de la catégorie de toxicité la plus élevée pour les lésions oculaires graves/irritation oculaire

Si, après essai, un mélange est classé pour les lésions oculaires graves dans la catégorie la plus sévère et si la concentration des composants est augmentée, le nouveau mélange non testé reste classé dans la même catégorie sans essais supplémentaires. Si, après essai, un mélange est classé dans la sous-catégorie d'irritation cutanée ou oculaire la plus sévère et si la concentration des composants (pour autant qu'il n'y ait pas de composants provoquant des lésions oculaires graves) est augmentée, le nouveau mélange non testé doit être classé dans la catégorie d'irritation la plus sévère, sans essais supplémentaires.

3.3.3.2.5 *Interpolation au sein d'une même catégorie*

Dans le cas de trois mélanges (A, B et C) de composants identiques, où les mélanges A et B ont été testés et sont dans la même catégorie d'irritation oculaire/de lésions oculaires graves et où le mélange C non testé contient les mêmes composants toxicologiquement actifs que les mélanges A et B mais à des concentrations comprises entre celles de ces composants dans les mélanges A et B, on considère que le mélange C appartient à la même catégorie d'irritation oculaire/de lésions oculaires graves que A et B.

3.3.3.2.6 *Mélanges essentiellement similaires*

Dans le cas suivant:

- a) Deux mélanges (i) A + B ;
 (ii) C + B ;
- b) La concentration de B est essentiellement la même dans les deux mélanges ;
- c) La concentration de A dans le mélange i) est égale à celle de C dans ii) ;
- d) Les données d'irritation oculaire/de lésions oculaires graves de A et C sont disponibles et essentiellement équivalentes (donc A et C sont dans la même catégorie de danger et ils n'affectent pas la toxicité de B).

Si le mélange i) ou ii) est déjà classé d'après des données expérimentales, l'autre mélange peut être classé dans la même catégorie de danger.

3.3.3.2.7 *Aérosols*

Un mélange sous forme d'aérosol peut être classé dans la même catégorie de danger que le mélange des composants soumis à essai sans gaz propulsant, pourvu que ce dernier n'altère pas les propriétés corrosives ou irritantes du mélange lors de la vaporisation³.

3.3.3.3 *Classification de mélanges lorsque des données sont disponibles pour tous les composants ou seulement pour quelques composants*

3.3.3.3.1 Afin d'utiliser toutes les données disponibles dans la classification des dangers que présente un mélange en ce qui concerne les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire, la supposition suivante est admise:

Les « composants pertinents » d'un mélange sont ceux qui sont présents à des concentrations $\geq 1\%$ (en p/p pour les solides, liquides, poussières, brouillards et vapeurs et en v/v pour les gaz), sauf si l'on peut supposer (par exemple, dans le cas de composants corrosifs) qu'un composant présent à une concentration $< 1\%$ peut encore influencer la classification de danger du mélange.

3.3.3.3.2 La classification des mélanges comme irritant oculaire ou causant des lésions oculaires graves, lorsque des données sont disponibles pour les composants mais pas pour le mélange comme tel, est basée sur l'additivité. Chaque composant contribue aux propriétés toxiques en fonction de son potentiel et de sa concentration. Un facteur de pondération de 10 est appliqué aux composants qui, bien que présents à une concentration inférieure à la limite de concentration pour la classification en Catégorie 1, contribuent cependant à la classification du mélange comme irritant. Le mélange est classé comme causant des lésions oculaires graves ou irritant oculaire lorsque la somme des concentrations de ces composants excède la valeur seuil/limite de concentration.

³ Les principes d'extrapolation sont applicables à la classification des aérosols pour les dangers intrinsèques. Il faut cependant tenir compte de la possibilité de dégâts mécaniques provoqués par la poussée physique de la vaporisation.

3.3.3.3.3 Au tableau 3.3.3 figurent les valeurs seuils/limites de concentration qui guident la classification d'un mélange comme causant des lésions oculaires graves ou comme irritant oculaire.

3.3.3.3.4 Il faut apporter un soin particulier lors de la classification de certaines catégories de produits chimiques tels que acides, bases, sels inorganiques, aldéhydes, phénols et tensioactifs. L'approche décrite aux 3.3.3.3.1 et 3.3.3.3.2 pourrait s'avérer inappropriée car beaucoup de ces substances sont corrosives ou irritantes à des concentrations inférieures à 1%. Dans le cas de mélanges contenant des acides ou des bases forts, le pH est le critère de classification (voir 3.3.3.1) car il offre une meilleure indication sur les lésions éventuelles aux yeux que les limites de concentration du tableau 3.3.3. Un mélange contenant des composants corrosifs ou irritants qui ne peut pas être classé par l'approche de l'additivité expliquée au tableau 3.3.3 à cause de ses caractéristiques chimiques devrait être classé en Catégorie 1 oculaire si la concentration d'un des composants corrosifs est supérieure ou égale à 1%, et en Catégorie 2 si la concentration d'un des composants irritants est supérieure ou égale à 3%. La classification de mélanges dont les composants ne se prêtent pas à l'approche du tableau 3.3.3 est résumée dans le tableau 3.3.4.

3.3.3.3.5 Parfois, des données fiables peuvent indiquer que les effets réversibles ou irréversibles d'un composant ne se manifesteront pas à des concentrations supérieures aux valeurs seuil/limites de concentration des tableaux 3.3.3 et 3.3.4. Dans ce cas, le mélange doit être classé en tenant compte de ces données (voir 1.3.3.2 «*Utilisation de valeurs seuil/limites de concentration*»). Occasionnellement, lorsque l'on ne s'attend pas à des effets de corrosion/irritation cutanée ou des effets réversibles ou irréversibles sur les yeux d'un composant présent à une concentration supérieure aux valeurs seuil/limites de concentration standard des tableaux 3.3.3 et 3.3.4, il faut envisager de procéder à un essai sur le mélange. Dans ces situations, il faut appliquer la stratégie par étapes décrite à la section 3.3.3 et illustrée par la Figure 3.3.1 et détaillée dans ce chapitre.

3.3.3.3.6 Si des données indiquent qu'un (ou des) composant(s) pourrai(en)t être corrosif(s) ou irritant(s) à une concentration inférieure à 1% (corrosif) ou inférieure à 3% (irritant), le mélange doit être classé selon ces données (voir également 1.3.3.2, «*Classification des substances et des mélanges dangereux*»).

Tableau 3.3.3: Concentrations de composants classés en Catégorie 1 cutanée ou en Catégories 1 ou 2 oculaires qui déterminent la classification du mélange comme dangereux pour les yeux (Catégorie 1 ou 2)

Somme des composants classés en:	Concentration déterminant la classification du mélange en	
	Effets irréversibles	Effets réversibles
	Catégorie 1	Catégorie 2
Catégorie 1 oculaire ou cutanée	≥ 3 %	≥ 1 % mais < 3%
Catégorie 2/2A oculaire		≥ 10 %
(10 × Catégorie 1 oculaire) + Catégorie 2/2A oculaire		≥ 10 %
Catégorie 1 cutanée + Catégorie 1 oculaire	≥ 3 %	≥ 1 % mais < 3%
10 × (Catégorie 1 cutanée + Catégorie 1 oculaire) + Catégorie 2A/2B oculaire		≥ 10 %

Tableau 3.3.4 : Concentrations des composants d'un mélange, auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable, qui déterminent la classification du mélange comme dangereux pour les yeux

Composant	Concentration	Mélange classé en catégorie oculaire
Acide avec $\text{pH} \leq 2$	$\geq 1 \%$	Catégorie 1
Base avec $\text{pH} \geq 11,5$	$\geq 1 \%$	Catégorie 1
Autres composants corrosifs de Catégorie 1 pour lesquels l'additivité n'est pas applicable	$\geq 1 \%$	Catégorie 1
Autres composants irritants de Catégorie 2, y compris des acides et des bases, pour lesquels l'additivité n'est pas applicable	$\geq 3 \%$	Catégorie 2

3.3.4 Communication du danger

Des considérations générales et particulières concernant les prescriptions d'étiquetage sont énoncées au Chapitre 1.4 (*Communication des dangers: Étiquetage*). L'annexe 2 contient des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. L'annexe 3 donne des exemples de conseils de prudence et de symboles qui peuvent être utilisés s'ils sont acceptés par les autorités compétentes.

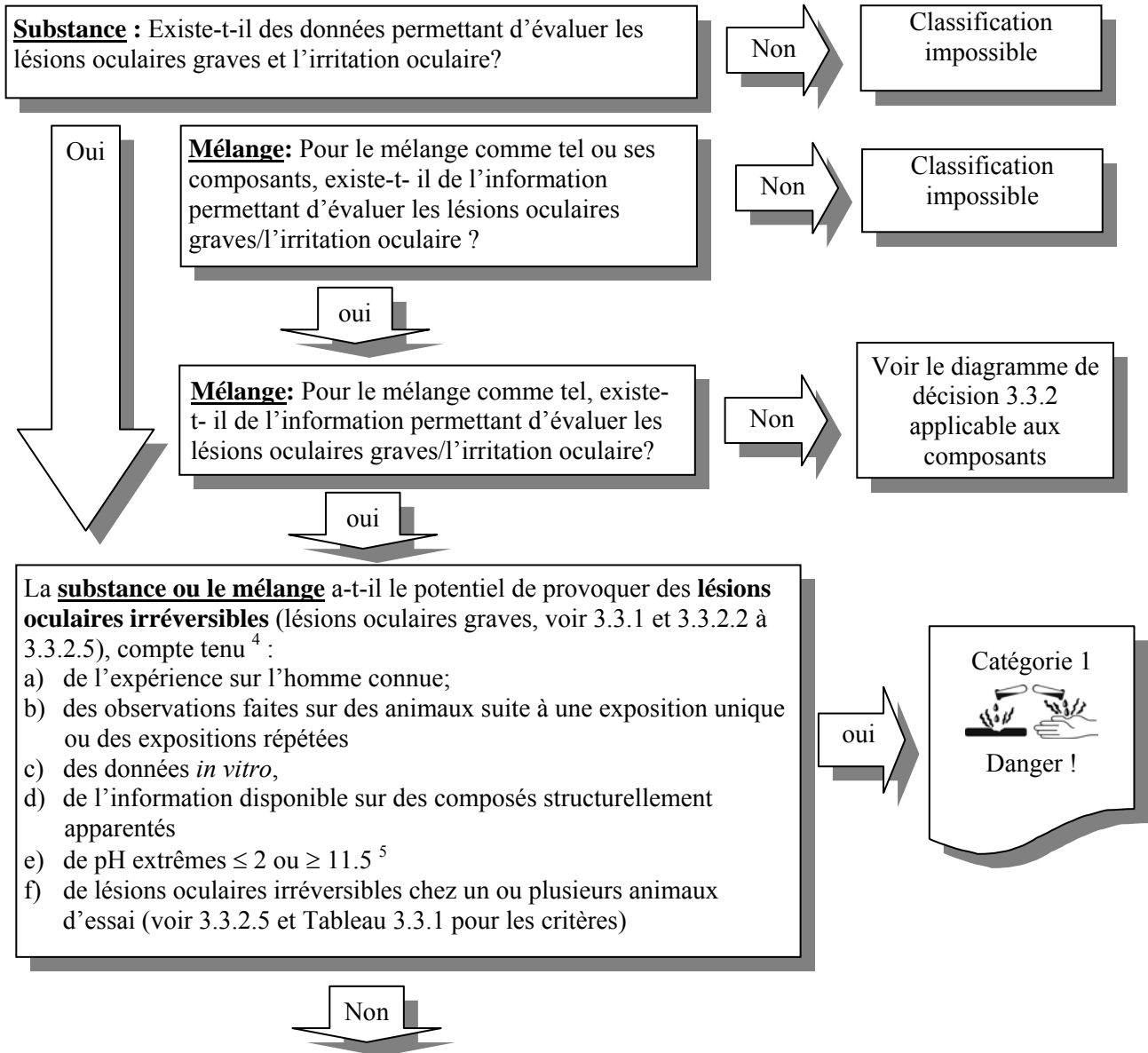
Tableau 3.3.5: Éléments d'étiquetage pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire

	Catégorie 1	Catégorie 2 A	Catégorie 2 B
Symbole	Corrosion	Point d'exclamation	<i>Pas de symbole</i>
Mention d'avertissement	Danger	Attention	Attention
Mention de danger	Provoque des lésions oculaires graves	Provoque une sévère irritation oculaire	Provoque une irritation oculaire

3.3.5 Procédure de décision

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système général harmonisé de classification, mais est fournie ici à titre d'aide à la décision. Il est vivement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères de classification avant et durant l'application de cette procédure de décision.

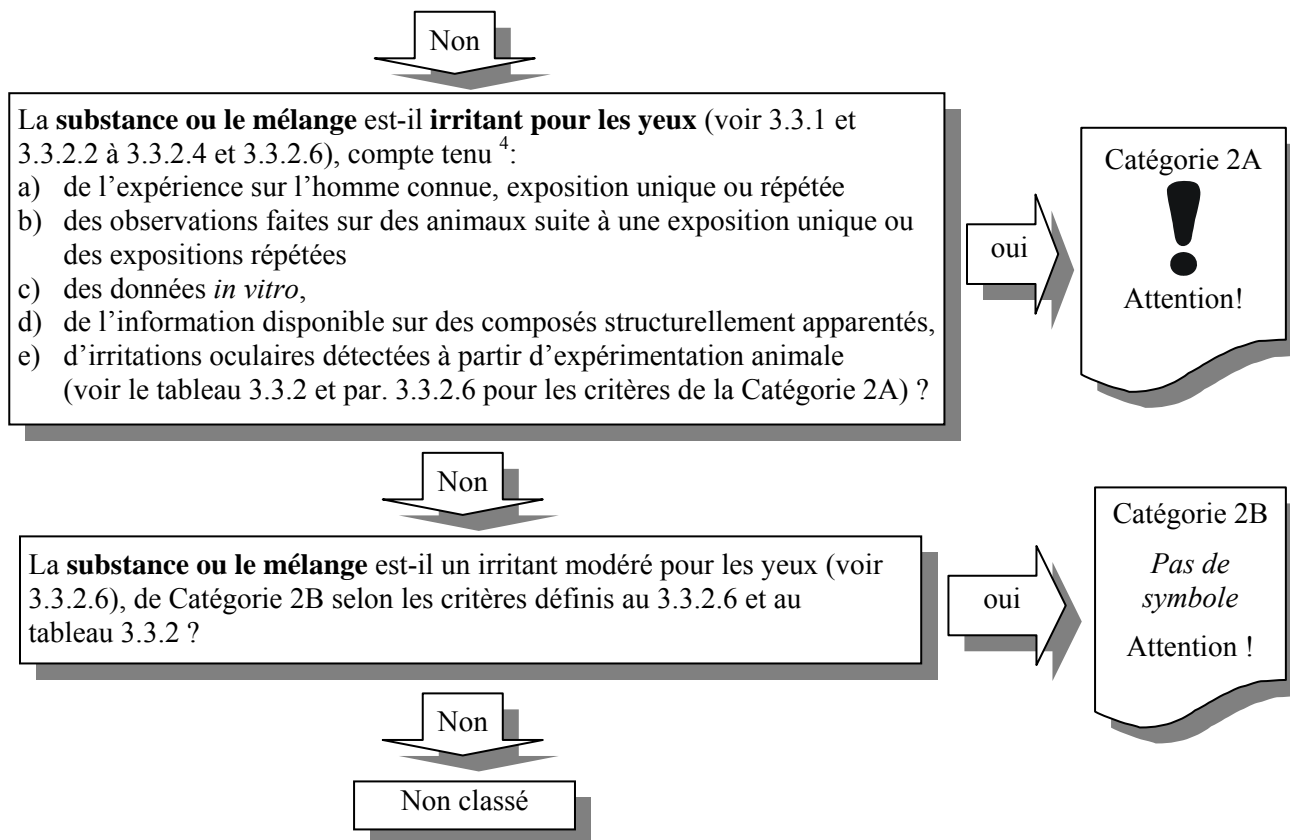
3.3.5.1 Diagramme de décision 3.3.1 pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire



(Continue sur la page suivante)

⁴ Voir détails pour la stratégie d'essais et d'évaluation en figure 3.3.1.

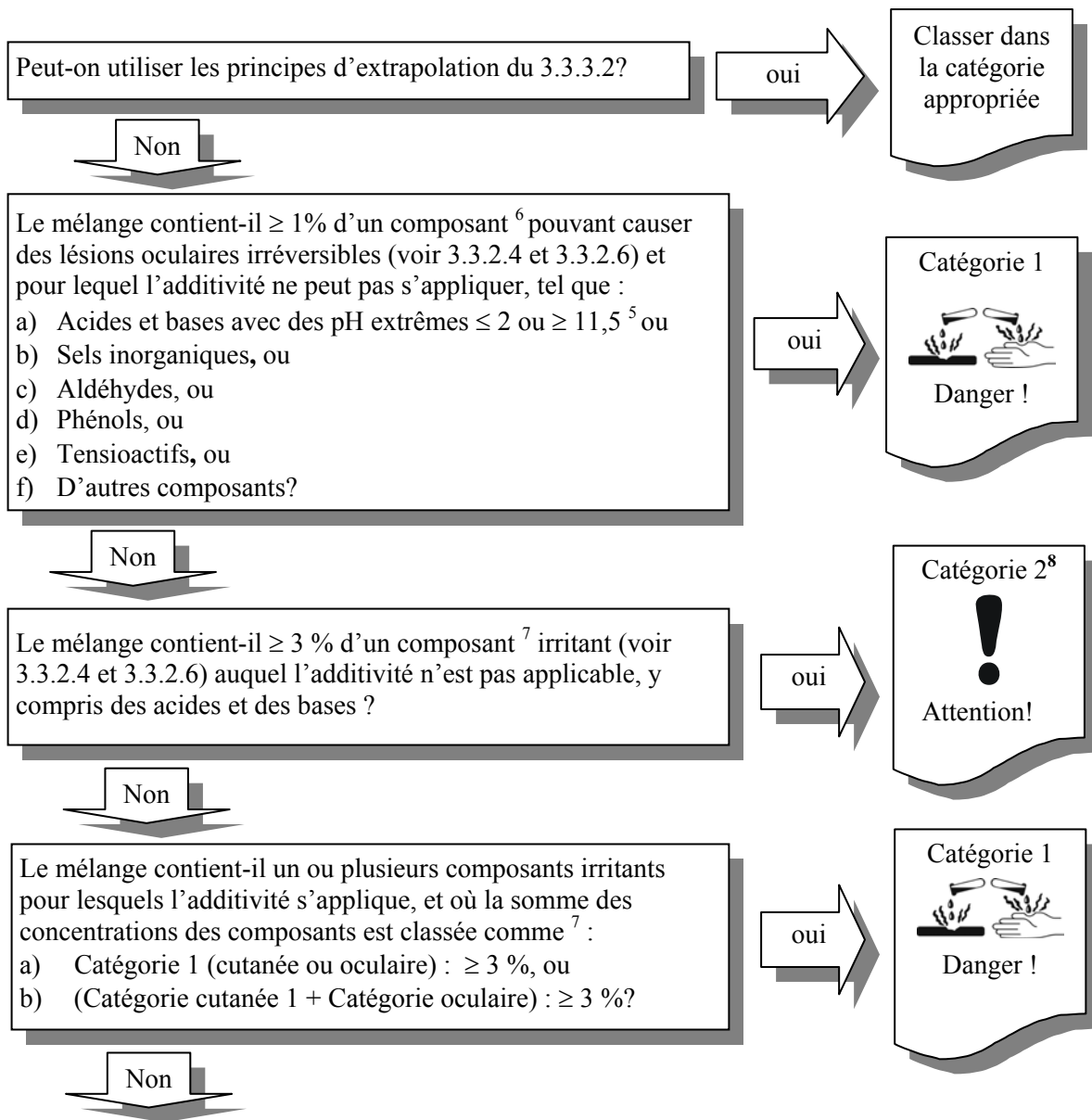
⁵ Tenir compte de la capacité tampon acide/alcaline, si approprié.



⁴ Voir détails pour la stratégie d'essais et d'évaluation en figure 3.3.1.

3.3.5.2 Diagramme de décision 3.3.2 pour les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire :

Classification des mélanges sur la base d'information/données sur les composants



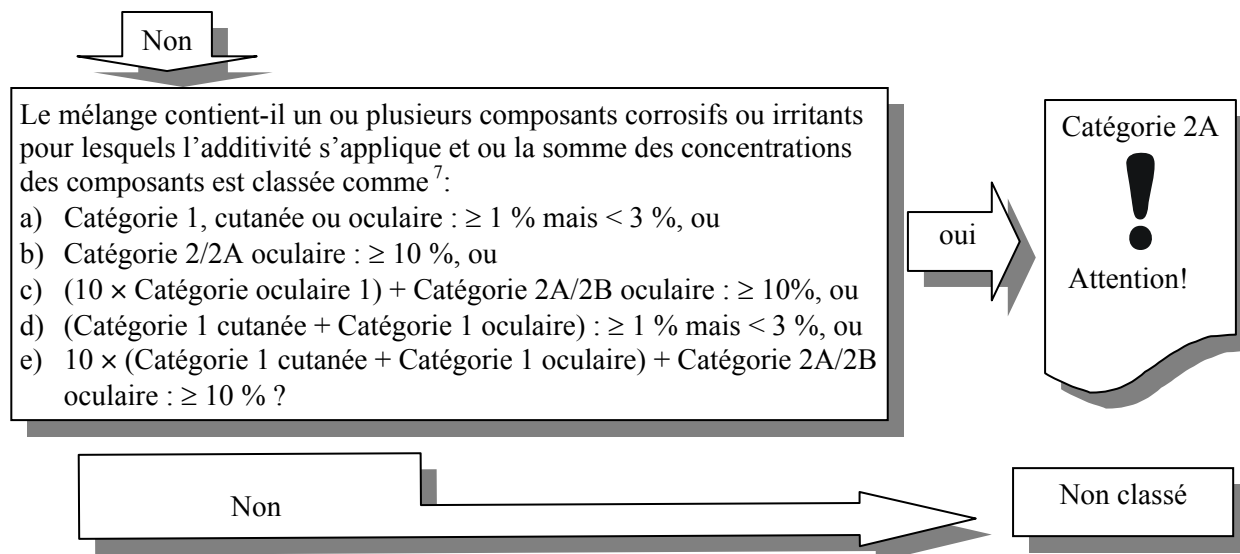
(Continue sur la page suivante)

⁵ Tenir compte de la capacité tampon acide/alcaline, si approprié.

⁶ Ou, si justifié, $< 1\%$, voir 3.3.3.3.1.

⁷ Pour des limites de concentration spécifiques, voir 3.3.3.3.4. Voir également chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 « Utilisation de valeurs seuil ou de limites de concentration ».

⁸ Si le mélange contient également d'autres composants corrosifs ou irritants pour lesquels le principe d'additivité s'applique, passer directement à l'étape suivante.



⁷ Pour des limites de concentration spécifiques, voir 3.3.3.3.4. Voir également chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 « Utilisation de valeurs seuil ou de limites de concentration ».

CHAPITRE 3.4

SENSIBILISATION RESPIRATOIRE OU CUTANÉE

3.4.1 Définitions et considérations générales

3.4.1.1 Un *sensibilisant respiratoire* est une substance dont l'inhalation entraîne une hypersensibilité des voies respiratoires¹.

Un *sensibilisant cutané* est une substance qui entraîne une réaction allergique par contact cutané¹.

3.4.1.2 Aux fins du présent chapitre, la sensibilisation se subdivise en deux phases : la première phase est l'induction d'une mémoire immunologique spécialisée chez une personne lorsque celle-ci est exposée à un allergène. La deuxième phase est le déclenchement, c'est-à-dire la production d'une réaction allergique à médiation cellulaire ou humorale chez une personne sensibilisée exposée à un allergène.

3.4.1.3 Le processus d'induction et les phases de déclenchement qui le suivent se déroulent de la même manière pour la sensibilisation respiratoire et cutanée. S'agissant de la sensibilisation cutanée, la phase d'induction est nécessaire pour permettre au système immunitaire d'apprendre à réagir; des symptômes cliniques peuvent ensuite apparaître lorsque l'exposition subséquente est suffisante pour déclencher une réaction cutanée visible (phase de déclenchement). Par conséquent, les essais prévisionnels suivent généralement ce processus incluant une phase d'induction, dont la réaction qu'elle suscite est mesurée par une phase de déclenchement normalisée, faisant généralement appel à un test épicutané. L'essai local sur les nodules lymphatiques représente l'exception en ce sens qu'il mesure directement l'induction. La sensibilisation cutanée chez l'être humain est généralement révélée par un test épicutané diagnostique.

3.4.1.4 Généralement, que ce soit pour la sensibilisation cutanée ou respiratoire, le déclenchement demande des niveaux inférieurs à ceux nécessaires à l'induction. Les dispositions visant à prévenir les personnes sensibilisées de la présence d'un sensibilisant particulier dans un mélange sont énoncées au 3.4.4.2.

3.4.1.5 La classe de danger « sensibilisation respiratoire ou cutanée » se subdivise en:

- a) Sensibilisation respiratoire; et
- b) Sensibilisation cutanée.

3.4.2 Critères de classification des substances

3.4.2.1 *Sensibilisants respiratoires*

3.4.2.1.1 *Catégories de danger*

3.4.2.1.1.1 Les sensibilisants respiratoires seront classés dans la Catégorie 1 si le classement dans une sous-catégorie n'est pas exigé par une autorité compétente ou s'il n'existe pas de données suffisantes pour un tel classement.

3.4.2.1.1.2 S'il existe des données suffisantes et si le classement dans une sous-catégorie est exigé par une autorité compétente, une évaluation plus fine conformément au 3.4.2.1.1.3 permet d'affecter les sensibilisants respiratoires soit à la sous-catégorie 1A, sensibilisants forts, soit à la sous-catégorie 1B qui comprend les autres sensibilisants respiratoires.

¹ Il s'agit d'une définition de travail aux fins du présent document.

3.4.2.1.1.3 Des effets observés chez l'homme ou chez l'animal justifient en principe un classement des sensibilisants respiratoires fondé sur la force probante des données. Les substances peuvent être affectées à l'une des deux sous-catégories 1A ou 1B à l'aide d'une méthode d'évaluation de la force probante des données conformément aux critères indiqués au tableau 3.4.1 et sur la base de données fiables et de bonne qualité fournies par des études de cas humains ou des études épidémiologiques et/ou d'observations tirées d'études appropriées faites sur des animaux de laboratoire.

Tableau 3.4.1: Catégorie et sous-catégories de danger pour les sensibilisants respiratoires

CATÉGORIE 1:	Sensibilisant respiratoire
	Une substance est considérée comme sensibilisant respiratoire: a) S'il existe des données relevées chez l'homme montrant qu'elle peut entraîner une hypersensibilité respiratoire spécifique et/ou b) Si un essai approprié sur l'animal a donné des résultats positifs ² .
Sous-catégorie 1A:	Substances caractérisées par une sensibilisation fréquente chez l'homme; ou une probabilité de déclenchement d'une sensibilisation forte chez l'homme, indiquée par des essais sur l'animal ou par d'autres essais ² . La gravité de la réaction peut aussi être prise en considération.
Sous-catégorie 1B:	Substances caractérisées par une sensibilisation peu ou modérément fréquente chez l'homme; ou une probabilité de déclenchement d'une sensibilisation faible à modérée chez l'homme, indiquée par des essais sur l'animal ou par d'autres essais ² . La gravité de la réaction peut aussi être prise en considération.

3.4.2.1.2 *Données humaines*

3.4.2.1.2.1 La démonstration qu'une substance peut entraîner une hypersensibilité respiratoire spécifique s'appuie en principe sur des expériences humaines. Dans ce contexte, l'hypersensibilité se manifeste normalement sous la forme d'asthme, mais d'autres réactions d'hypersensibilité telles qu'une rhinite/conjonctivite et l'alvéolite sont aussi prises en compte. Le symptôme doit posséder le caractère clinique d'une réaction allergique. Cependant, il n'est pas nécessaire de démontrer l'implication des mécanismes immunologiques.

3.4.2.1.2.2 Lorsqu'on examine les données humaines, il importe, pour pouvoir se prononcer sur la classification, de tenir compte également de:

- a) la taille de la population exposée ;
- b) l'ampleur de l'exposition.

3.4.2.1.2.3 Les données évoquées ci-dessus pourraient consister en:

- a) des données et antécédents cliniques provenant d'essais appropriés de fonctionnement des poumons lors d'une exposition à la substance, confirmés par d'autres données pouvant inclure:
 - i) un test immunologique *in vivo* (par exemple le test de la piqûre épidermique) ;
 - ii) un essai immunologique *in vitro* (par exemple une analyse sérologique) ;
 - iii) des études susceptibles de révéler d'autres réactions d'hypersensibilité spécifique lorsque les mécanismes d'action immunologique n'ont pas été

² À l'heure actuelle, il n'existe pas de modèles animaux reconnus et validés pour tester l'hypersensibilité respiratoire. Les données provenant d'études sur l'animal peuvent sous certaines conditions fournir des informations utiles dans le cas d'une analyse fondée sur la force probante des données.

prouvés, par exemple une irritation légère récurrente, des réactions induites par des médicaments ;

iv) une structure chimique connexe à celle de substances connues pour provoquer une hypersensibilité respiratoire ;

b) des résultats positifs de tests de provocation bronchique, conduits conformément aux lignes directrices validées pour la détermination d'une réaction d'hypersensibilité spécifique.

3.4.2.1.2.4 Les antécédents cliniques doivent porter sur les résultats médicaux et professionnels afin de permettre au chercheur d'établir la relation entre l'exposition à une substance donnée et le développement d'une hypersensibilité respiratoire. Les informations pertinentes incluent les facteurs aggravants au domicile et sur le lieu de travail, l'apparition et la progression des symptômes, les antécédents familiaux et les antécédents médicaux du patient. Les antécédents médicaux doivent aussi faire état des autres troubles allergiques ou respiratoires de l'enfance et préciser le comportement passé et présent du patient en matière de tabagie.

3.4.2.1.2.5 On considère que la substance peut être classée sur la seule base des résultats positifs d'un test de stimulation bronchique. Il est cependant entendu qu'en pratique, nombre des examens énumérés ci-dessus auront déjà été exécutés.

3.4.2.1.3 *Études animales*

Les données d'études animales appropriées² susceptibles de mettre en évidence le pouvoir sensibilisant d'une substance par inhalation chez les êtres humains³ peuvent inclure:

a) la mesure de l'immunoglobuline E (IgE) et d'autres paramètres immunologiques spécifiques, par exemple chez la souris ;

b) des réactions pulmonaires spécifiques chez les cobayes.

3.4.2.2 *Sensibilisants cutanés*

3.4.2.2.1 *Catégorie de danger*

3.4.2.2.1.1 Les sensibilisants cutanés seront classés dans la Catégorie 1 si le classement dans une sous-catégorie n'est pas exigé par une autorité compétente ou s'il n'existe pas de données suffisantes pour un tel classement.

3.4.2.2.1.2 S'il existe des données suffisantes et que ce classement est exigé par une autorité compétente, une évaluation plus fine menée comme indiqué au 3.4.2.2.1.3 permet de classer les sensibilisants cutanés dans la sous-catégorie 1A, sensibilisants forts, ou dans la sous-catégorie 1B qui comprend les autres sensibilisants cutanés.

3.4.2.2.1.3 Des effets observés chez l'homme ou chez l'animal justifient en principe un classement des sensibilisants cutanés fondé sur la force probante des données conformément au 3.4.2.2.2. Les substances sont affectées à l'une des deux sous-catégories 1A ou 1B à l'aide d'une méthode d'évaluation de la force

² À l'heure actuelle, il n'existe pas de modèles animaux reconnus et validés pour tester l'hypersensibilité respiratoire. Les données résultant d'études sur l'animal peuvent sous certaines conditions fournir des informations utiles dans le cas d'une analyse fondée sur la force probante des données.

³ Les mécanismes par lesquels les substances induisent les symptômes de l'asthme ne sont pas encore complètement élucidés. Ces substances sont, à titre préventif, considérées comme des sensibilisants respiratoires. Toutefois, si les données disponibles permettent de démontrer que ces substances n'induisent des symptômes d'asthme par irritation que chez les personnes présentant une hyperactivité bronchique, ces substances ne doivent pas être considérées comme des sensibilisants respiratoires.

probante des données conforme aux critères indiqués au tableau 3.4.2 et sur la base de données fiables et de bonne qualité fournies par des études de cas humains ou des études épidémiologiques et/ou d'observations tirées d'études appropriées faites sur des animaux de laboratoire, selon les valeurs indicatives fournies au 3.4.2.2.2.1 et 3.4.2.2.3.2 pour la sous-catégorie 1A et au 3.4.2.2.2.2 et 3.4.2.2.3.3 pour la sous-catégorie 1B.

Tableau 3.4.2: Catégorie et sous-catégories de danger pour les sensibilisants cutanés

CATÉGORIE 1:	Sensibilisant cutané
	Une substance est considérée comme sensibilisant cutané: a) S'il existe des données montrant qu'elle peut entraîner une sensibilisation par contact cutané chez un nombre significatif de personnes, ou b) Si des essais appropriés sur l'animal ont donné des résultats positifs.
Sous-catégorie 1A:	Les substances caractérisées par une sensibilisation fréquente chez l'homme et/ou un pouvoir sensibilisant fort chez l'animal peuvent être présumées capables de provoquer une sensibilisation significative chez l'homme. La gravité de la réaction peut aussi être prise en considération.
Sous-catégorie 1B:	Les substances caractérisées par une sensibilisation peu ou modérément fréquente chez l'homme et/ou un pouvoir sensibilisant fort chez l'animal peuvent être présumées capables de provoquer une sensibilisation chez l'homme. La gravité de la réaction peut aussi être prise en considération.

3.4.2.2.2 Données humaines

3.4.2.2.2.1 Les données humaines pour la sous-catégorie 1A peuvent inclure:

- Des réactions positives aux doses $\leq 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (HRIPT, HMT – seuil d'induction);
- Les données fournies par un test épicutané diagnostique montrant que l'incidence des réactions dans une population déterminée est relativement élevée et substantielle pour une exposition relativement faible;
- D'autres données épidémiologiques montrant une incidence relativement élevée et substantielle de dermatites de contact allergiques pour une exposition relativement faible.

3.4.2.2.2.2 Les données humaines pour la sous-catégorie 1B peuvent inclure:

- Des réactions positives aux doses $> 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (HRIPT, HMT – seuil d'induction);
- Les données fournies par un test épicutané diagnostique pour lequel l'incidence des réactions dans une population déterminée est relativement faible mais substantielle pour une exposition relativement élevée;
- D'autres données épidémiologiques indiquant une incidence relativement faible mais substantielle de dermatites de contact allergiques pour une exposition relativement élevée.

3.4.2.2.3 *Études animales*

3.4.2.2.3.1 Pour la Catégorie 1 lorsqu'on utilise une méthode d'essai avec adjuvant pour la sensibilisation cutanée, le test est considéré comme positif si au moins 30 pour cent des animaux réagissent. Avec une méthode d'essai sur le cobaye sans adjuvant, le test est considéré comme positif si au moins 15 pour cent des animaux réagissent. Pour la Catégorie 1, un indice de stimulation de trois ou plus est considéré comme une réaction positive à l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques. Les méthodes d'essai de la sensibilisation cutanée sont décrites dans les Lignes directrices de l'OCDE 406 (essai

de maximisation sur le cobaye et essai de Buehler sur le cobaye) et 429 (essai local sur les nodules lymphatiques). D'autres méthodes peuvent être utilisées, à condition qu'elles soient correctement validées et justifiées du point de vue scientifique. Le test de tuméfaction de l'oreille de la souris (MEST) est un test de dépistage fiable pour détecter les sensibilisants modérés à forts et peut constituer la première étape de l'évaluation du pouvoir sensibilisant sur la peau.

3.4.2.2.3.2 Les résultats d'essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1A peuvent inclure des données présentant les valeurs indiquées au tableau 3.4.3 ci-dessous:

Tableau 3.4.3: Résultats des essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1A

Essai	Critères
Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques	$EC3 \leq 2 \%$
Test de maximisation chez le cobaye	$\geq 30 \%$ réagissent à une dose d'induction intradermique $\leq 0,1 \%$ <u>ou</u> $\geq 60 \%$ réagissent à une dose d'induction intradermique $> 0,1 \%$ et $\leq 1 \%$
Test de Buehler	$\geq 15 \%$ réagissent à une dose d'induction locale $\leq 0,2 \%$ <u>ou</u> $\geq 60 \%$ réagissent à une dose d'induction locale $> 0,2 \%$ et $\leq 20 \%$

3.4.2.2.3.3 Les résultats des essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1B peuvent inclure des données présentant les valeurs indiquées au tableau 3.4.4 ci-dessous:

Tableau 3.4.4: Résultats des essais sur l'animal pour la sous-catégorie 1B

Essai	Critères
Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques	$EC3 > 2 \%$
Test de maximisation chez le cobaye	$\geq 30 \%$ à $< 60 \%$ réagissent à une dose d'induction intradermique $> 0,1 \%$ à $\leq 1 \%$ <u>ou</u> $\geq 30 \%$ réagissent à une dose d'induction intradermique $> 1 \%$
Test de Buehler	$\geq 15 \%$ à $< 60 \%$ réagissent à une dose d'induction locale $> 0,2 \%$ et $\leq 20 \%$ <u>ou</u> $\geq 15 \%$ réagissent à une dose d'induction locale $> 20 \%$

3.4.2.2.4 *Considérations particulières*

3.4.2.2.4.1 La classification d'une substance doit s'appuyer sur tout ou partie des données suivantes en appliquant un raisonnement fondé sur la force probante de ces données :

- Tests sur l'épiderme ayant donné des résultats positifs, et ce normalement dans plus d'une clinique dermatologique ;
- Études épidémiologiques montrant que la substance cause un eczéma de contact allergique. Les situations dans lesquelles une proportion élevée d'êtres humains exposés présentent des symptômes caractéristiques sont à examiner plus attentivement, même si le nombre de cas est faible ;
- Résultats positifs obtenus au cours d'études animales appropriées ;
- Résultats positifs provenant d'études expérimentales chez l'être humain (voir chapitre 1.3, par. 1.3.2.4.7) ;
- Épisodes d'eczéma de contact allergique bien documentés, observés normalement dans plus d'une clinique dermatologique ;
- La gravité de la réaction peut aussi être prise en considération.

3.4.2.2.4.2 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. Habituellement, les données humaines ne proviennent pas d'expériences menées sur des volontaires à des fins de classification des dangers, mais plutôt d'expériences conduites dans le cadre de l'évaluation des risques pour confirmer l'absence d'effets constatée dans les essais sur animaux. Par conséquent, les résultats positifs relatifs à la sensibilisation cutanée obtenus chez l'être humain proviennent généralement d'études de confirmation de cas ou d'autres études moins bien définies. Les données humaines doivent donc être évaluées avec prudence, la fréquence des cas reflétant, outre les propriétés intrinsèques de la substance, des facteurs tels que les circonstances de l'exposition, la biodisponibilité, la prédisposition individuelle et les mesures de prévention prises. Les résultats négatifs obtenus sur les êtres humains ne peuvent normalement pas servir à infirmer des résultats positifs des études animales. Pour les données animales comme pour les données humaines, il convient de tenir compte de l'effet du vecteur.

3.4.2.2.4.3 Si la substance ne remplit aucune des conditions citées ci-dessus, elle ne sera pas classée comme sensibilisant cutané. Cependant, la combinaison de deux ou plusieurs des indicateurs de sensibilisation cutanée énumérés ci-dessous peut infléchir la décision. Ces décisions sont à prendre au cas par cas.

- a) Épisodes isolés d'eczéma de contact allergique ;
- b) Études épidémiologiques pas assez fiables, par exemple des études où le hasard, les distorsions ou des facteurs de confusion n'ont pas été écartés avec un degré de confiance raisonnable ;
- c) Résultats provenant d'essais sur animaux, menés conformément aux lignes directrices en vigueur, qui, s'ils ne satisfont pas aux critères établissant un résultat positif décrits au 3.4.2.2.3, sont suffisamment proches de la limite pour être considérés comme significatifs ;
- d) Résultats positifs obtenus par des méthodes non normalisées ;
- e) Résultats positifs obtenus sur des analogues de structure proches.

3.4.2.2.4.4 *Urticaire immunologique de contact*

Les substances répondant aux critères de classification des sensibilisants respiratoires peuvent en outre provoquer une urticaire immunologique de contact. On envisagera de classer aussi ces substances parmi les sensibilisants cutanés, de même que les substances qui provoquent une urticaire immunologique de contact sans satisfaire aux critères de classification des sensibilisants respiratoires.

Il n'existe pas de modèle animal reconnu pour identifier les substances qui provoquent une urticaire immunologique de contact. Par conséquent, la classification s'appuiera normalement sur des données humaines analogues aux données relatives à la sensibilisation cutanée.

3.4.3 Critères de classification des mélanges

3.4.3.1 Classification des mélanges lorsqu'il existe des données pour le mélange comme tel

Lorsqu'il existe des données fiables et de bonne qualité sur le mélange provenant d'expériences humaines ou d'études appropriées sur animaux, conformément aux critères décrits pour les substances, le mélange peut être classé moyennant une évaluation du poids respectif de ces données. En évaluant les données sur les mélanges, on veillera attentivement à ce que la dose appliquée ne rende pas les résultats peu concluants. (Pour un étiquetage particulier exigé par certaines autorités compétentes, voir le nota au tableau 3.4.5 du présent chapitre et le 3.4.4.2.)

3.4.3.2 Classification des mélanges lorsqu'il n'existe pas de données pour le mélange comme tel: principes d'extrapolation

3.4.3.2.1 Si les propriétés sensibilisantes du mélange n'ont pas été testées, mais qu'il existe suffisamment de données autant sur les composants individuels que sur des mélanges similaires pour caractériser de façon adéquate les dangers du mélange, ces données seront utilisées selon les principes d'extrapolation exposés ci-après. De cette façon, le processus de classification utilise au maximum les données disponibles afin de caractériser les dangers du mélange sans recourir à des essais supplémentaires sur animaux.

3.4.3.2.2 Dilution

Si un mélange testé est dilué avec un diluant non sensibilisant et qui n'est pas supposé influencer sur le pouvoir sensibilisant des autres composants, le nouveau mélange dilué peut être classé comme équivalent au mélange initial testé.

3.4.3.2.3 Variation entre les lots

Les propriétés sensibilisantes d'un lot testé de production d'un mélange peuvent être considérées comme substantiellement équivalentes à celles d'un autre lot non testé du même produit commercial, lorsqu'il est produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf s'il y a une raison de croire qu'il existe une variation importante dans sa composition ayant pu modifier les propriétés sensibilisantes du lot non testé. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.4.3.2.4 Concentration des mélanges classés dans la catégorie ou sous-catégorie la plus sensibilisante

Si un mélange testé est classé dans la catégorie 1 ou dans la sous-catégorie 1A, et que l'on accroît la concentration de ses composants qui sont classés dans la catégorie 1 et dans la sous-catégorie 1A, le mélange résultant non testé doit être classé dans la catégorie 1 ou dans la sous-catégorie 1A sans essais supplémentaires.

3.4.3.2.5 Interpolation au sein d'une catégorie/sous-catégorie

Dans le cas de trois mélanges (A, B et C) de composants identiques, où les mélanges A et B ont été testés et sont dans la même catégorie/sous-catégorie et où le mélange C non testé contient les mêmes composants toxicologiquement actifs que les mélanges A et B mais à des concentrations comprises entre celles de ces composants dans les mélanges A et B, on considère que le mélange C appartient à la même catégorie/sous-catégorie que A et B.

3.4.3.2.6 Mélanges fortement semblables

Soit:

- a) Deux mélanges: i) A + B ;
ii) C + B ;
- b) La concentration du composant B est pratiquement identique dans les deux mélanges ;
- c) La concentration du composant A dans le mélange i) est égale à celle du composant C dans le mélange ii) ;
- d) Le composant B est un sensibilisant, contrairement aux composants A et C ;
- e) A et C ne devraient pas affecter les propriétés sensibilisantes de B.

Si le mélange i) ou ii) est déjà classé d'après des données expérimentales, l'autre mélange peut être classé dans la même catégorie de danger.

3.4.3.2.7 *Aérosols*

Un mélange sous forme d'aérosols peut être classé dans la même catégorie de danger que le mélange des composants soumis à essai sans gaz propulsant, pourvu que ce dernier n'altère pas les propriétés corrosives ou irritantes du mélange lors de la vaporisation.

3.4.3.3 *Classification des mélanges lorsqu'il existe des données pour tous les composants ou seulement certains d'entre eux*

Le mélange doit être classé comme sensibilisant respiratoire ou cutané s'il contient au moins un composant classé comme sensibilisant respiratoire ou cutané à une concentration égale ou supérieure à la valeur seuil/limite de concentration appropriée établie pour l'effet particulier, comme indiqué au tableau 3.4.5 pour les solides/liquides et les gaz respectivement.

Tableau 3.4.5: Valeurs seuil/limites de concentration des composants d'un mélange considérés comme sensibilisants respiratoires ou cutanés qui détermineraient la classification du mélange

Composant	Valeurs seuil/limites de concentration déclenchant la classification du mélange comme suit:		
	Sensibilisant respiratoire Catégorie 1		Sensibilisant cutané Catégorie 1
	Solide/Liquide	Gaz	Tous états physiques
Sensibilisant respiratoire catégorie 1	≥ 0,1% (voir nota)	≥ 0,1% (voir nota)	--
	≥ 1,0 %	≥ 0,2%	
Sensibilisant respiratoire sous-catégorie 1A	≥ 0,1%	≥ 0,1%	
Sensibilisant respiratoire sous-catégorie 1B	≥ 1,0 %	≥ 0,2%	
Sensibilisant cutané catégorie 1	--	--	≥ 0,1% (voir nota)
	--	--	≥ 1,0%
Sensibilisant cutané sous-catégorie 1A	--	--	≥ 0,1%
Sensibilisant cutané sous-catégorie 1B	--	--	≥ 1,0%

NOTA : Certaines autorités compétentes peuvent exiger seulement une fiche de données de sécurité (FDS) et/ou un étiquetage supplémentaire, comme il est indiqué au 3.4.4.2 pour les mélanges contenant un composant sensibilisant à des concentrations comprises entre 0,1 et 1,0% (ou entre 0,1 et 0,2% pour un sensibilisant respiratoire gazeux). Les valeurs seuil actuelles reflètent les valeurs en pratique dans les systèmes existants mais on s'accorde à reconnaître que dans des cas particuliers, il pourrait être nécessaire de communiquer des informations pour des concentrations inférieures à ces valeurs.

3.4.4 Communication du danger

3.4.4.1 Des considérations générales et particulières concernant les prescriptions d'étiquetage sont énoncées au Chapitre 1.4 (*Communication des dangers: Étiquetage*). L'annexe 2 contient des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. L'annexe 3 donne des exemples de conseils de prudence et symboles qui peuvent être utilisés s'ils sont acceptés par les autorités compétentes. Le tableau 3.4.6 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés comme sensibilisants respiratoires et cutanés d'après les critères exposés dans le présent chapitre.

Tableau 3.4.6: Éléments d'étiquetage attribués aux sensibilisants respiratoires et cutanés

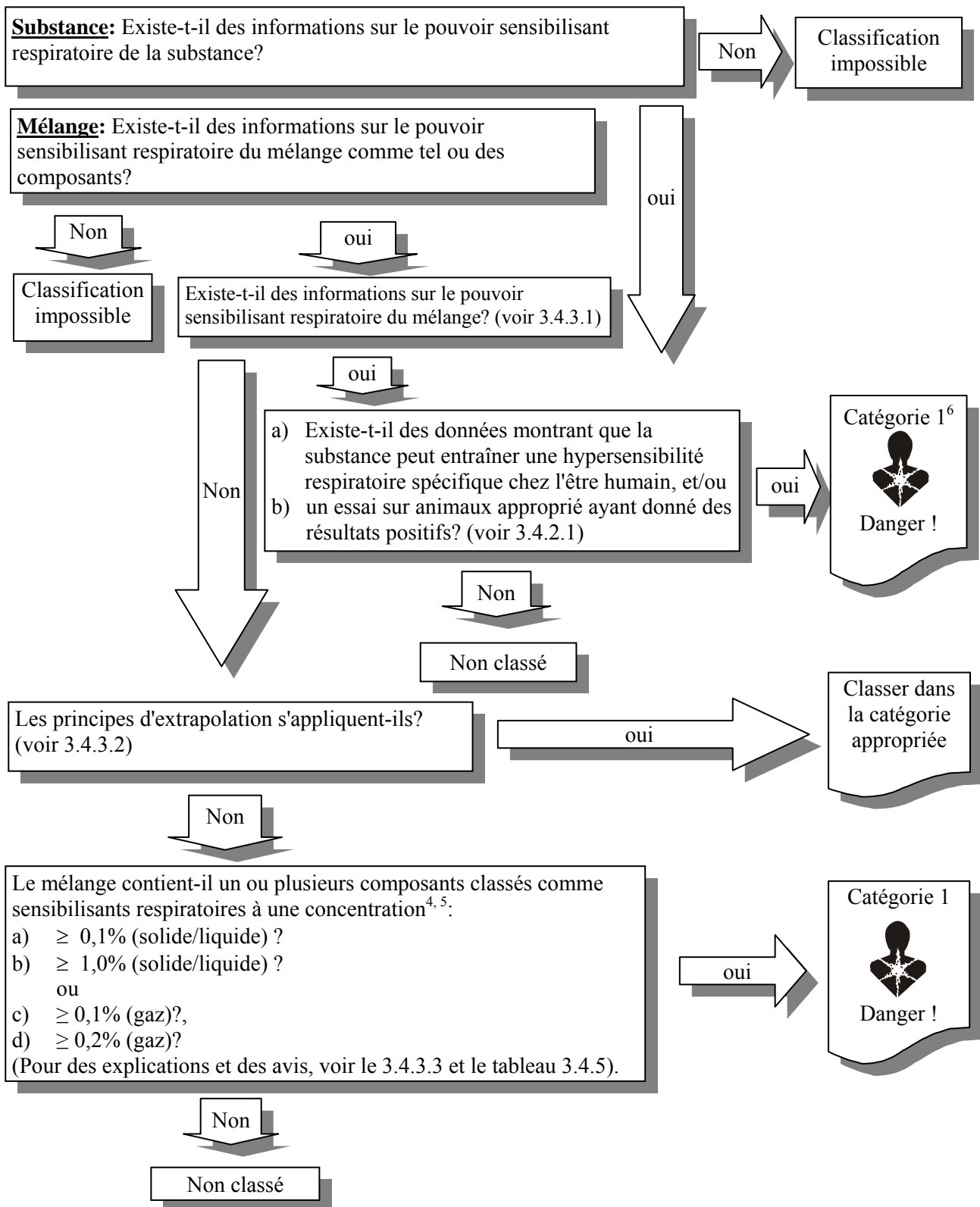
	Sensibilisation respiratoire Catégorie 1 et sous-catégories 1A et 1B	Sensibilisation cutanée Catégorie 1 et sous-catégories 1A et 1B
Symbole	Danger pour la santé	Point d'exclamation
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation	Peut provoquer une allergie cutanée

3.4.4.2 Certains produits chimiques classés comme sensibilisants peuvent déclencher une réponse, quand ils sont présents dans un mélange en quantités inférieures aux valeurs seuils établies dans le tableau 3.4.5, chez des personnes qui sont déjà sensibilisées à ces produits. Afin de protéger ces personnes, certaines autorités peuvent décider d'exiger que le nom des composants figure sur l'étiquette en tant qu'information supplémentaire, que le mélange en tant que tel soit ou n'est soit pas considéré comme sensibilisant.

3.4.5 Procédure de décision

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système général harmonisé de classification, mais est fournie ici à titre d'aide à la décision. Il est vivement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères de classification avant et durant l'application de cette procédure de décision.

3.4.5.1 *Diagramme de décision 3.4.1 pour la sensibilisation respiratoire*

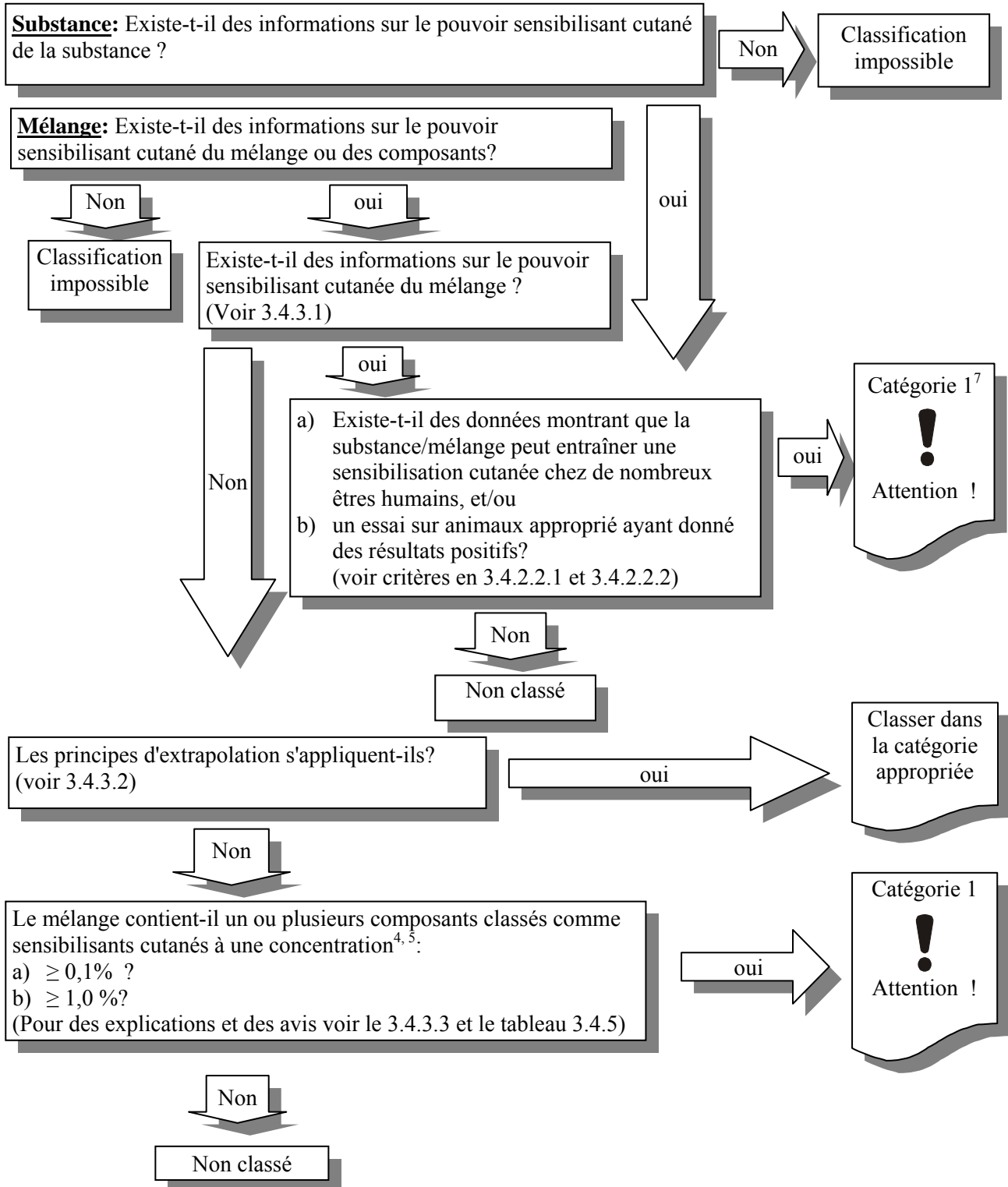


⁴ Pour des limites de concentration spécifiques, voir chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 « Utilisation de valeurs seuil ou de limites de concentration ».

⁵ Voir 3.4.4.2.

⁶ Pour les détails sur l'utilisation des sous-catégories de la catégorie 1, voir 3.4.2.1.1.

3.4.5.2 Diagramme de décision 3.4.2 pour la sensibilisation cutanée



⁴ Pour des limites de concentration spécifiques, voir chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 « Utilisation de valeurs seuil ou de limites de concentration ».

⁵ Voir 3.4.4.2.

⁷ Pour les détails sur l'utilisation des sous-catégories de la catégorie 1 voir 3.4.2.2.1.

CHAPITRE 3.5

MUTAGÉNICITÉ SUR LES CELLULES GERMINALES

3.5.1 Définitions et considérations générales

3.5.1.1 Cette catégorie de danger englobe essentiellement les substances chimiques capables d'induire des mutations transmissibles à la descendance dans les cellules germinales humaines. Néanmoins, les essais de mutagénicité/génotoxicité pratiqués *in vitro* et sur des cellules somatiques de mammifères *in vivo* entrent également en ligne de compte dans la classification des substances et des mélanges dans cette catégorie de danger.

3.5.1.2 Aux fins du présent document, les termes « mutagène », « mutation » et « génotoxique » s'entendent au sens de leur définition habituelle. Une mutation est définie comme étant un changement permanent affectant la quantité ou la structure du matériel génétique d'une cellule.

3.5.1.3 Le terme « mutation » s'applique à la fois aux changements génétiques héréditaires qui peuvent se manifester au niveau phénotypique et aux modifications sous-jacentes de l'ADN lorsque celles-ci sont connues (par exemple un changement portant sur une paire de bases déterminée ou des translocations chromosomiques). Le terme « mutagène » désigne les agents qui augmentent la fréquence des mutations dans des populations de cellules et/ou d'organismes.

3.5.1.4 Les termes plus généraux « génotoxique » et « génotoxicité » se réfèrent aux agents ou processus qui altèrent la structure, le contenu informationnel ou la séparation de l'ADN, notamment ceux qui endommagent l'ADN en interférant avec le processus normal de réplication ou qui altèrent sa réplication de façon non physiologique (temporaire). Les résultats des essais de génotoxicité servent généralement d'indicateurs pour les effets mutagènes.

3.5.2 Critères de classification des substances

3.5.2.1 Le système de classification comporte deux catégories d'agents mutagènes des cellules germinales établies en fonction du poids des données disponibles. Ce système à deux catégories est décrit ci-après.

3.5.2.2 La classification s'appuie sur les résultats d'essais visant à déterminer les effets mutagènes et/ou génotoxiques sur des cellules germinales et/ou somatiques des animaux exposés. Des effets mutagènes et/ou génotoxiques révélés par des essais *in vitro* peuvent également être pris en considération.

3.5.2.3 Ce système repose sur la notion de danger, et classe les substances en fonction de leur capacité intrinsèque d'induire des mutations dans les cellules germinales. Il n'est donc pas fait pour évaluer (quantitativement) le risque associé aux substances.

3.5.2.4 La classification des substances en fonction de leurs effets héréditaires sur les cellules germinales humaines s'appuie sur des essais bien conduits et suffisamment validés, de préférence conformes aux Lignes directrices de l'OCDE pour les essais sur les produits chimiques. L'évaluation des résultats des essais doit être confiée à un expert qui fondera sa classification sur le poids respectif de toutes les données disponibles.

3.5.2.5 Voici quelques exemples d'essais *in vivo* de mutations héréditaires sur des cellules germinales:

Essai de mutation létale dominante chez le rongeur (OCDE 478)

Essai de translocation héréditaire chez la souris (OCDE 485)

Essai du locus spécifique chez la souris

3.5.2.6 Exemples d'essais *in vivo* du pouvoir mutagène sur des cellules somatiques:

Essai cytogénétique *in vivo* sur moelle osseuse de mammifères –Analyse chromosomique (OCDE 475)

Spot test chez la souris (OCDE 484)

Essai du micronucleus sur les érythrocytes de mammifères (OCDE 474)

Figure 3.5.1 Catégories de danger pour les agents mutagènes des cellules germinales

<p><u>CATÉGORIE 1:</u> Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires est avérée, ou qui sont à considérer comme induisant des mutations héréditaires, dans les cellules germinales des êtres humains.</p>
<p>Catégorie 1A: Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée</p> <p>Résultats positifs provenant d'études épidémiologiques humaines.</p>
<p>Catégorie 1B: Substances à considérer comme induisant des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains</p> <p>a) Des essais <i>in vivo</i> de mutations héréditaires sur des cellules germinales de mammifères ont donné un (des) résultat(s) positif(s) ; ou</p> <p>b) Des essais <i>in vivo</i> de mutation sur des cellules somatiques de mammifères ont donné un (des) résultat(s) positif(s) et certains indices laissent supposer que la substance peut provoquer des mutations dans les cellules germinales. Ces indices supplémentaires peuvent provenir, par exemple, d'essais du pouvoir mutagène/génotoxique sur des cellules germinales <i>in vivo</i>, ou de la démonstration que la substance ou (son ou) ses métabolites sont capables d'interagir avec le matériel génétique des cellules germinales ; ou</p> <p>c) Des essais ont montré que la substance a des effets mutagènes sur les cellules germinales humaines, sans que la transmission de ces mutations à la descendance n'ait été établie ; par exemple, une augmentation de la fréquence de l'aneuploïdie dans les spermatozoïdes des hommes exposés.</p>
<p><u>CATÉGORIE 2:</u> Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.</p> <p>Résultats positifs des expériences sur des mammifères et/ou, dans certains cas, des expériences <i>in vitro</i>, obtenus lors :</p> <p>a) d'essais <i>in vivo</i> du pouvoir mutagène sur des cellules somatiques de mammifères ; ou</p> <p>b) d'autres essais <i>in vivo</i> du pouvoir génotoxique sur des cellules somatiques, étayés par des résultats positifs provenant d'autres essais du pouvoir mutagène <i>in vitro</i>.</p> <p><i>NOTA: On envisagera de classer parmi les agents mutagènes de la Catégorie 2, les substances qui donnent des résultats positifs dans les essais <i>in vitro</i> du pouvoir mutagène sur des cellules de mammifères et qui présentent une analogie quant à la relation structure-activité avec des agents mutagènes connus des cellules germinales.</i></p>

3.5.2.7 Exemples d'essais du pouvoir mutagène/génotoxique sur des cellules germinales:

a) Essais du pouvoir mutagène:

Toxicologie génétique: Essai cytogénétique sur cellules germinales de mammifère (OCDE 483)

Essai du micronucleus sur des spermatides

b) Essais du pouvoir génotoxique:

Analyse de l'échange de chromatides sœurs dans les spermatogonies

Essai de synthèse non programmée d'ADN dans des cellules testiculaires

3.5.2.8 Exemples d'essais du pouvoir génotoxique sur des cellules somatiques:

Essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur les hépatocytes de mammifères *in vivo* (OCDE 486)

Échange de chromatides sœurs dans la moelle osseuse de mammifères

3.5.2.9 Exemples d'essais du pouvoir mutagène *in vitro*:

Essai cytogénétique *in vitro* sur les mammifères (OCDE 473)

Essais *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères (OCDE 476)

Essai de mutation reverse sur *Salmonella typhimurium* (OCDE 471)

3.5.2.10 Chaque substance doit être classée par un expert en fonction du poids respectif de l'ensemble des données disponibles. Si la classification ne repose que sur un seul essai correctement mené, celui-ci doit avoir livré des résultats sans équivoque et positifs. S'il existe de nouveaux essais dûment validés, ceux-ci peuvent également être intégrés à l'ensemble des données à prendre en considération. On tiendra compte également de la pertinence de la voie d'exposition utilisée au cours de l'étude sur la substance au regard de la voie d'exposition sur l'être humain.

3.5.3 Critères de classification des mélanges

3.5.3.1 *Classification des mélanges lorsqu'il existe des données sur le mélange comme tel*

La classification des mélanges s'appuiera sur les données expérimentales disponibles relatives aux différents composants du mélange et fera appel à des valeurs seuil/limites de concentration établies pour les composants classés comme agents mutagènes des cellules germinales. Cette classification pourra être modifiée au cas par cas d'après les données expérimentales concernant le mélange proprement dit. Dans ce cas, le caractère probant des résultats expérimentaux se rapportant au mélange doit être démontré en fonction de la dose et d'autres facteurs tels que la durée, les observations et l'analyse (par exemple, l'analyse statistique, la sensibilité de l'essai) des systèmes d'essai du pouvoir mutagène sur les cellules germinales. Tous les documents justifiant la classification sont à conserver avec soin pour pouvoir être examinés par ceux qui en feraient la demande.

3.5.3.2 *Classification des mélanges lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel: principes d'extrapolation*

3.5.3.2.1 Si le pouvoir mutagène du mélange sur les cellules germinales n'a pas été testé, mais qu'il existe suffisamment de données autant sur les composants individuelles que sur des mélanges similaires pour caractériser correctement les dangers du mélange, ces données seront utilisées selon les principes d'extrapolation convenus exposés ci-après. De cette façon, le processus de classification utilise au maximum les données disponibles afin de caractériser les dangers du mélange sans recourir à des essais supplémentaires sur animaux.

3.5.3.2.2 *Dilution*

Si le mélange testé est dilué avec un diluant qui n'est pas supposé influencer sur le pouvoir mutagène des autres composants, le nouveau mélange dilué peut être classé comme équivalent au mélange initial testé.

3.5.3.2.3 *Variation entre les lots*

Le pouvoir mutagène sur les cellules germinales d'un lot testé de production d'un mélange peut être considéré comme substantiellement équivalent à celui d'un autre lot non testé du même produit commercial, lorsqu'il est produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf si l'on a une raison de croire qu'il existe une variation importante dans sa composition ayant pu modifier le pouvoir mutagène sur les cellules germinales du lot non testé. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.5.3.2.4 *Mélanges fortement semblables*

Soit:

- a) Deux mélanges: i) A + B ;
ii) C + B ;
- b) La concentration du composant mutagène B est identique dans les deux mélanges ;
- c) La concentration du composant A dans le mélange i) est égale à celle du composant C dans le mélange ii) ;
- d) Les données relatives à la toxicité de A et de C sont disponibles et largement équivalentes, autrement dit, ces deux substances appartiennent à la même catégorie de danger et ne devraient pas affecter le pouvoir mutagène de B sur les cellules germinales.

Si le mélange i) ou ii) est déjà classé d'après des données expérimentales, l'autre mélange peut être classé dans la même catégorie de danger.

3.5.3.3 *Classification des mélanges lorsqu'il existe des données pour tous les composants ou seulement certains d'entre eux*

Le mélange sera classé comme mutagène s'il contient au moins un composant classé parmi les agents mutagènes de la Catégorie 1 ou 2 à une teneur supérieure ou égale à la valeur seuil/limite de concentration indiquée au tableau 3.5.1 ci-dessous pour les catégories susmentionnées.

Tableau 3.5.1: Valeurs seuil/limites de concentration des composants d'un mélange classés comme agents mutagènes des cellules germinales qui déterminent la classification du mélange

Composant classé comme:	Valeurs de seuil/limites de concentration déterminant la classification du mélange comme:	
	Mutagène de la Catégorie 1	Mutagène de la Catégorie 2
Agent mutagène de la Catégorie 1	≥ 0,1%	-
Agent mutagène de la Catégorie 2	-	≥ 1,0%

Note: Les valeurs seuil/limites de concentration du tableau ci-dessus s'appliquent aux solides et aux liquides (unités poids/poids) et aux gaz (unités volume/volume).

3.5.4 Communication du danger

Des considérations générales et particulières au sujet des prescriptions d'étiquetage figurent au Chapitre 1.4 (*Communication des dangers: Étiquetage*). L'annexe 2 présente des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. L'annexe 3 donne des exemples de conseils de prudence et de pictogrammes qui peuvent être utilisés s'ils sont acceptés par les autorités compétentes. Le tableau ci-dessous présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés comme mutagènes pour les cellules germinales d'après les critères exposés dans le présent chapitre.

Tableau 3.5.2: Éléments d'étiquetage attribués aux agents mutagènes des cellules germinales

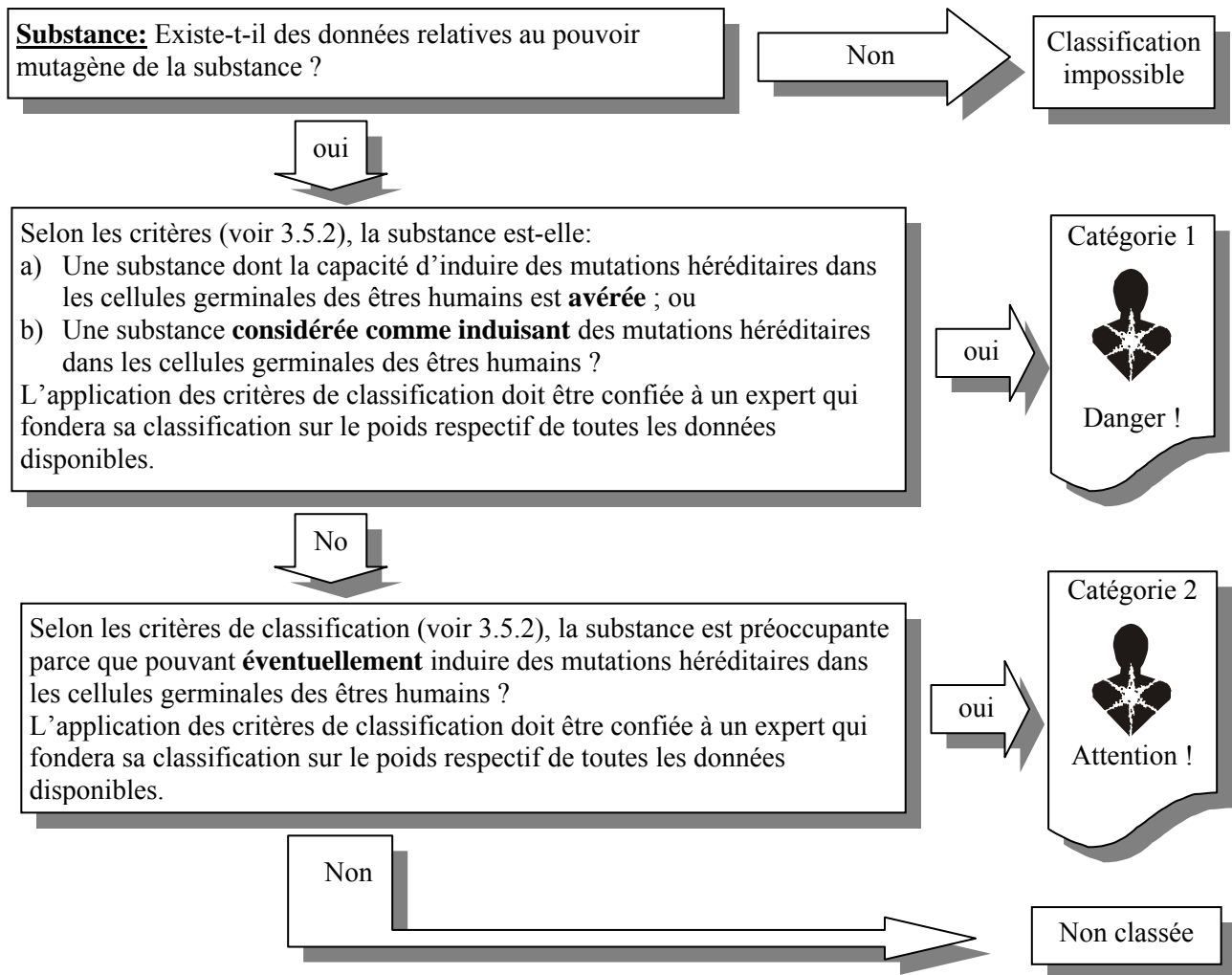
	Catégorie 1A	Catégorie 1B	Catégorie 2
Symbole	Danger pour la santé	Danger pour la santé	Danger pour la santé
Mention d'avertissement	Danger	Danger	Attention
Mention de danger	Peut induire des anomalies génétiques (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Peut induire des anomalies génétiques (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Susceptible d'induire des anomalies génétiques (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)

3.5.5 Procédure de décision et commentaires

3.5.5.1 Procédure de décision

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système général harmonisé de classification, mais est fournie ici à titre d'aide à la décision. Il est vivement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères de classification avant et durant l'application de cette procédure de décision.

3.5.5.1.1 Diagramme de décision 3.5.1 pour les substances

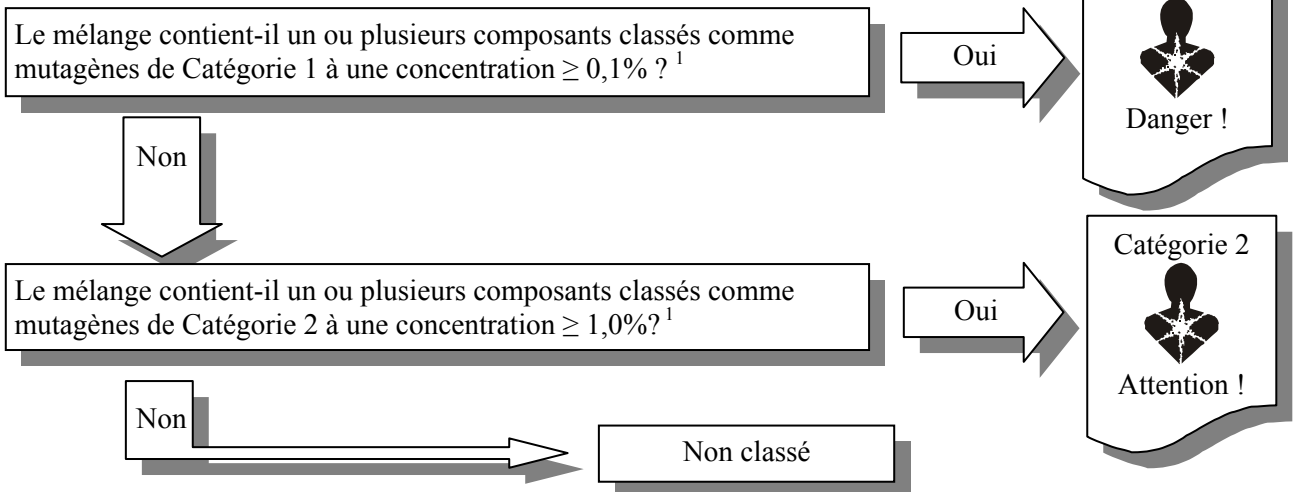


(Continue sur la page suivante)

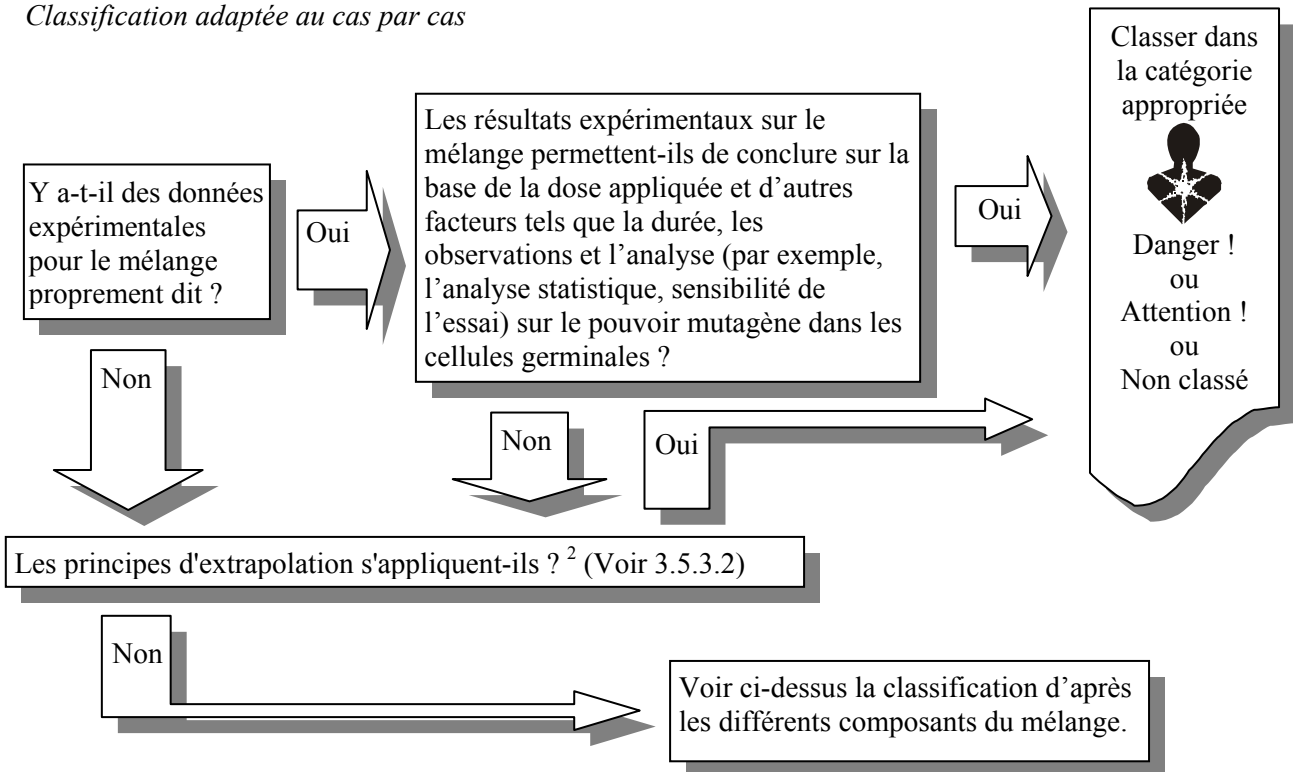
3.5.5.1.2 *Diagramme de décision 3.5.2 pour les mélanges*

Mélange: La classification des mélanges s'appuiera sur les données expérimentales disponibles relatives aux **différents composants** du mélange et fera appel à des valeurs seuil/limites de concentration pour ces composants-là. Cette classification peut être **modifiée au cas par cas** d'après les données expérimentales concernant le mélange proprement dit ou d'après les principes d'extrapolation. Voir la classification modifiée au cas-par-cas ci-dessous. Pour plus de détails, voir les critères en 3.5.3.

Classification d'après les différents composants du mélange



Classification adaptée au cas par cas



¹ Pour des limites de concentration spécifiques, voir tableau 3.5.1. Voir également chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 « Utilisation de valeurs seuil ou de limites de concentration ».

² Si on utilise des données obtenues sur un autre mélange en suivant les principes d'extrapolation, les données sur cet autre mélange doivent avoir conduit à des conclusions ainsi qu'indiqué au 3.5.3.2.

3.5.5.2 *Commentaires*

Il est de plus en plus admis que le processus de tumorigenèse induit par des substances chimiques chez les êtres humains et les animaux passe par des altérations génétiques touchant les proto-oncogènes et/ou les gènes suppresseurs de tumeurs des cellules somatiques. Aussi, la démonstration des propriétés mutagènes des substances dans les cellules somatiques et/ou germinales des mammifères *in vivo* peut influencer la classification de ces substances comme cancérigènes (voir aussi chapitre 3.6 «Cancérogénicité», par. 3.6.2.5.3).

CHAPITRE 3.6

CANCÉROGÉNICITÉ

3.6.1 Définitions

Le terme *cancérogène* s'applique aux substances et aux mélanges qui induisent des cancers ou en augmentent l'incidence. Les substances et les mélanges qui ont provoqué des tumeurs bénignes et malignes chez des animaux au cours d'études expérimentales bien conduites sont aussi supposés être cancérogènes ou suspectés l'être, sauf s'il apparaît clairement que le mécanisme de la formation des tumeurs n'est pas pertinent pour l'être humain.

La classification d'une substance ou d'un mélange dans la catégorie de danger «cancérogène» se fonde sur ses propriétés intrinsèques et ne quantifie pas le risque de cancer pour l'être humain associé à son utilisation.

3.6.2 Critères de classification des substances

3.6.2.1 La classification du pouvoir cancérogène répartit les substances dans une ou deux catégories suivant la force probante des données et d'autres considérations (poids des données). Dans certaines circonstances, une classification en fonction de la voie d'exposition peut se justifier.

Figure 3.6.1: Catégories de danger pour les substances cancérogènes

<u>CATÉGORIE 1:</u> Cancérogènes avérés ou présumés pour l'être humain	L'affectation d'une substance dans la catégorie 1 s'effectue d'après des données épidémiologiques et/ou issues d'études sur animaux. Ces substances se répartissent ensuite entre les catégories suivantes:
Catégorie 1A:	L'effet cancérogène de ces substances pour l'être humain est AVÉRÉ ; l'affectation des substances dans cette catégorie s'appuie largement sur des données humaines.
Catégorie 1B:	L'effet cancérogène de ces substances pour l'être humain est SUPPOSÉ ; l'affectation des substances dans cette catégorie s'appuie largement sur des études animales.
	La classification se fonde sur des données d'études humaines établissant un lien causal entre l'exposition à une substance et l'apparition d'un cancer (cancérogène avéré pour l'être humain), et tient compte de la force probante de ces données et d'autres considérations. La classification peut aussi reposer sur des études animales dont les résultats sont suffisamment probants pour démontrer le pouvoir cancérogène sur les animaux (cancérogène supposé pour l'être humain). De plus, les scientifiques pourront également décider au cas par cas d'assimiler telle substance à un cancérogène supposé pour l'être humain s'ils disposent de résultats positifs limités fournis à la fois par des études humaines et des études animales.
	Classification: cancérogène de la Catégorie 1 (A et B)
<u>CATÉGORIE 2:</u> Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'être humain	L'affectation d'une substance dans la Catégorie 2 repose sur des résultats provenant d'études humaines et/ou animales, mais qui ne sont pas suffisamment convaincants pour classer la substance dans la Catégorie 1.
	La classification se fonde sur des données limitées provenant d'études sur le pouvoir cancérogène conduites sur des êtres humains ou sur des animaux, et tient compte de la force probante de ces données et d'autres considérations.
	Classification: cancérogène de la Catégorie 2

3.6.2.2 La classification d'un cancérigène repose sur des données obtenues par des méthodes fiables et acceptables et vise les substances intrinsèquement capables de produire ces effets toxiques. Les évaluations devraient s'appuyer sur toutes les données existantes, des études publiées ayant fait l'objet d'un examen par des pairs et d'autres données acceptées par les organismes chargés de la réglementation.

3.6.2.3 La classification des cancérigènes s'effectue en une étape d'après un ensemble de critères et implique deux déterminations connexes: l'évaluation de la force probante des données et l'examen de toutes les autres informations utiles au classement des substances ayant des propriétés cancérigènes pour l'être humain dans différentes catégories de danger.

3.6.2.4 L'évaluation de la *force probante* passe par le recensement des tumeurs révélées par les études humaines et animales et par le calcul de leur degré de signification statistique. L'accumulation d'un nombre suffisant de données sur l'être humain établit la causalité entre l'exposition des êtres humains et l'apparition de cancers, tandis qu'un nombre suffisant de résultats positifs sur animaux montre un lien causal entre l'agent et l'augmentation de l'incidence des tumeurs. Une association positive entre l'exposition humaine et les cancers constitue une indication, mais ne suffit pas à établir une relation causale. Une autre indication est fournie par les études animales lorsque leurs résultats suggèrent un effet cancérigène, mais cette indication est loin d'être suffisante. Les termes «suffisant» et «indication (résultat limité)» sont employés ici au sens défini par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et sont explicités en 3.6.5.3.1.

3.6.2.5 *Autres considérations (poids des données)* : Outre la détermination de la force probante des données de cancérigénicité, plusieurs autres facteurs influençant la probabilité qu'une substance pose un risque cancérigène pour l'être humain sont à considérer. La liste complète des facteurs qui influencent cette probabilité est très longue, mais certains facteurs importants sont étudiés ici.

3.6.2.5.1 Ces facteurs peuvent augmenter ou diminuer les raisons de se préoccuper d'un risque de cancer chez l'être humain. Le poids relatif attribué à chaque facteur dépend de la quantité et de la cohérence des résultats qui se rapportent à chacun d'entre eux. Un complément d'information est généralement demandé en vue de lever les inquiétudes plutôt que de les accroître. Les informations supplémentaires concernant les tumeurs et les autres facteurs sont à évaluer au cas par cas.

3.6.2.5.2 Parmi les facteurs importants qui peuvent être pris en considération lors de l'évaluation du risque général, citons:

- a) le type de tumeur et l'incidence de base ;
- b) les effets sur des sites multiple
- c) l'évolution des lésions vers la malignité ;
- d) la réduction de la latence tumorale.

L'évaluation d'autres facteurs qui peuvent accroître ou diminuer le degré d'inquiétude :

- e) Les effets apparaissant chez un seul des deux sexes ou les deux ;
- f) Les effets touchant une seule espèce ou plusieurs ;
- g) L'existence d'une analogie de structure avec une ou plusieurs substances pour lesquelles le pouvoir cancérigène est bien étayé ;
- h) Les voies d'exposition ;
- i) La comparaison de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion entre les animaux d'essai et les êtres humains ;

- j) La possibilité d'une toxicité excessive aux doses d'essai qui peut conduire à une interprétation erronée des résultats ;
- k) Le mode d'action et sa pertinence pour l'être humain, tel que mutagénicité, cytotoxicité avec stimulation de prolifération, mitogénèse, immunosuppression.

Des orientations pour la prise en compte de facteurs importants dans la classification de la cancérogénicité sont énoncées au 3.6.5.3.

3.6.2.5.3 *Mutagénicité*: On sait que les phénomènes génétiques jouent un rôle central dans le processus général de développement du cancer. Aussi la mise en évidence d'une activité mutagène *in vivo* peut être l'indication d'un potentiel cancérogène de la substance.

3.6.2.5.4 Les considérations suivantes s'appliquent à la classification des substances dans les Catégories 1 ou 2. Une substance dont le pouvoir cancérogène n'a pas été testé peut cependant, dans certains cas, être classée dans la Catégorie 1 ou 2, sur la base de données faisant état de tumeurs provoquées par un analogue de structure, largement étayées par d'autres considérations importantes telles que la formation de métabolites communs significatifs, par exemple ceux des colorants benzoïques.

3.6.2.5.5 La classification doit aussi tenir compte de la voie d'absorption de la substance, des tumeurs locales au site d'administration, et de l'absence de pouvoir cancérogène par les autres voies importantes d'absorption.

3.6.2.5.6 Il est important que toutes les connaissances dont on dispose au sujet des propriétés physico-chimiques, toxicocinétiques et toxicodynamiques des substances et toutes les informations pertinentes sur les analogues chimiques (relation structure-activité) soient prises en considération dans la classification.

3.6.2.6 Il est entendu que certaines autorités chargées de la réglementation auront besoin d'une plus grande marge de manœuvre que celle autorisée par le système de classification des dangers. Les résultats positifs et statistiquement significatifs de toute étude de cancérogénicité menée suivant de bons principes scientifiques pourront être examinés en vue de leur inclusion dans les fiches de données de sécurité.

3.6.2.7 Le potentiel de danger relatif d'une substance dépend de sa potentialité intrinsèque. La potentialité varie beaucoup de substance à substance et il peut être important de tenir compte de ces différences. Il reste encore à analyser les méthodes permettant d'estimer cette potentialité. La potentialité cancérogène telle qu'elle est utilisée ici n'exclut pas l'évaluation des risques. Le rapport de l'OMS/PISC sur *l'Harmonisation de l'évaluation des risques de cancérogénicité et mutagénicité (cellules germinales) – Réunion préparatoire (1995, Carshalton, Royaume-Uni)* met en évidence plusieurs questions scientifiques soulevées par la classification des substances chimiques, par exemple les tumeurs du foie chez les souris, la prolifération des peroxyosomes, les réactions relayées par les récepteurs, les substances chimiques qui ne sont cancérogènes qu'aux doses toxiques et qui sont dépourvues d'activité mutagène. Il s'agit à présent d'articuler les principes nécessaires à la résolution de ces questions scientifiques qui ont donné lieu à des classifications divergentes dans le passé. C'est la résolution de ces questions qui permettra d'asseoir sur des bases solides la classification d'un certain nombre de ces cancérogènes.

3.6.3 Critères de classification des mélanges

3.6.3.1 Classification des mélanges lorsqu'il existe des données sur le mélange comme tel

La classification des mélanges s'appuiera sur les données expérimentales disponibles relatives aux différents composants du mélange et fera appel à des valeurs seuil/limites de concentration établies pour ces composants. Cette classification pourra être modifiée au cas par cas d'après les données expérimentales concernant le mélange proprement dit. Dans ce cas, le caractère probant des résultats expérimentaux se rapportant au mélange doit être démontré en fonction de la dose et d'autres facteurs tels que la durée, les observations et l'analyse (par exemple, l'analyse statistique, la sensibilité de l'essai) des

systèmes d'essai du pouvoir cancérigène. Tous les documents justifiant la classification sont à conserver avec soin pour pouvoir être examinés par ceux qui en feraient la demande.

3.6.3.2 Classification des mélanges lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel: principes d'extrapolation

3.6.3.2.1 Si la cancérigénicité du mélange n'a pas été testée, mais qu'il existe suffisamment de données autant sur les composants individuels que sur des mélanges similaires pour caractériser correctement les dangers du mélange, ces données seront utilisées selon les principes d'extrapolation convenues exposées ci-après. De cette façon, le processus de classification utilise au maximum les données disponibles afin de caractériser les dangers du mélange sans recourir à des essais supplémentaires sur animaux.

3.6.3.2.2 Dilution

Si un mélange est dilué avec un diluant qui n'est pas supposé influencer sur le pouvoir cancérigène des autres composants, le nouveau mélange dilué peut être classé comme équivalent au mélange initial testé.

3.6.3.2.3 Variation entre les lots

Le pouvoir cancérigène d'un lot testé de production d'un mélange peut être considéré comme substantiellement équivalent à celui d'un autre lot non testé du même produit commercial, lorsqu'il est produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf si l'on a une raison de croire qu'il existe une variation importante dans sa composition ayant pu modifier le pouvoir cancérigène du lot non testé. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.6.3.2.4 Mélanges fortement semblables

Soit:

- a) Deux mélanges: i) A + B ;
ii) C + B ;
- b) La concentration du composant cancérigène B est identique dans les deux mélanges ;
- c) La concentration du composant A dans le mélange i) est égale à celle du composant C dans le mélange ii) ;
- d) Les données relatives à la toxicité de A et de C sont disponibles et largement équivalentes, autrement dit, ces deux substances appartiennent à la même catégorie de danger et ne devraient pas affecter le pouvoir cancérigène de B.

Si le mélange i) ou ii) est déjà classé d'après des données expérimentales, l'autre mélange peut être classé dans la même catégorie de danger.

3.6.3.3 Classification des mélanges lorsqu'il existe des données pour tous les composants ou seulement pour certains d'entre eux

Le mélange sera classé comme cancérigène s'il contient au moins un composant classé parmi les agents cancérigènes de la Catégorie 1 ou 2 à une teneur supérieure ou égale à la valeur seuil/limite de concentration indiquée au tableau 3.6.1 pour les catégories susmentionnées.

Tableau 3.6.1: Valeurs seuil/limites de concentration des composants d'un mélange classés comme agents cancérigènes qui déterminent la classification du mélange ^a

Composant classé comme:	Valeurs seuil/limites de concentration menant à une classification du mélange comme	
	Cancérigène de la Catégorie 1	Cancérigène de la Catégorie 2
Agent cancérigène de la Catégorie 1	≥ 0,1%	-
Agent cancérigène de la Catégorie 2	-	≥ 0,1% (nota 1)
		≥ 1,0% (nota 2)

^a Ce système de classification offre un compromis entre les différentes pratiques de communication du danger des systèmes existants. Le nombre de mélanges concernés devrait être restreint; les différences se limiteront à la mise en garde sur l'étiquetage et la situation évoluera avec le temps vers une approche plus harmonisée.

NOTA 1: Si un composant cancérigène de la Catégorie 2 est présent dans le mélange à une concentration comprise entre 0,1% et 1,0%, les autorités chargées de la réglementation exigeront que l'information soit reportée sur la fiche de données de sécurité du mélange. L'apposition d'une étiquette porteuse d'une mise en garde sera toutefois facultative. Certaines autorités opteront pour cette étiquette si la concentration du composant dans le mélange est comprise entre 0,1% et 1,0%, tandis que d'autres ne l'exigeront pas.

2: Si la concentration d'un composant cancérigène de la Catégorie 2 est ≥ 1,0% dans le mélange, tant la fiche de données de sécurité que la mise en garde sur l'étiquetage seront généralement requises.

3.6.4 Communication du danger

Des considérations générales et particulières concernant les prescriptions d'étiquetage sont énoncées au Chapitre 1.4 «Communication des dangers: Étiquetage». L'annexe 2 contient des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. L'annexe 3 donne des exemples de conseils de prudence et de symboles qui peuvent être utilisés s'ils sont acceptés par les autorités compétentes. Le tableau 3.6.2 ci-dessous présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés comme cancérigènes d'après les critères exposés dans le présent chapitre.

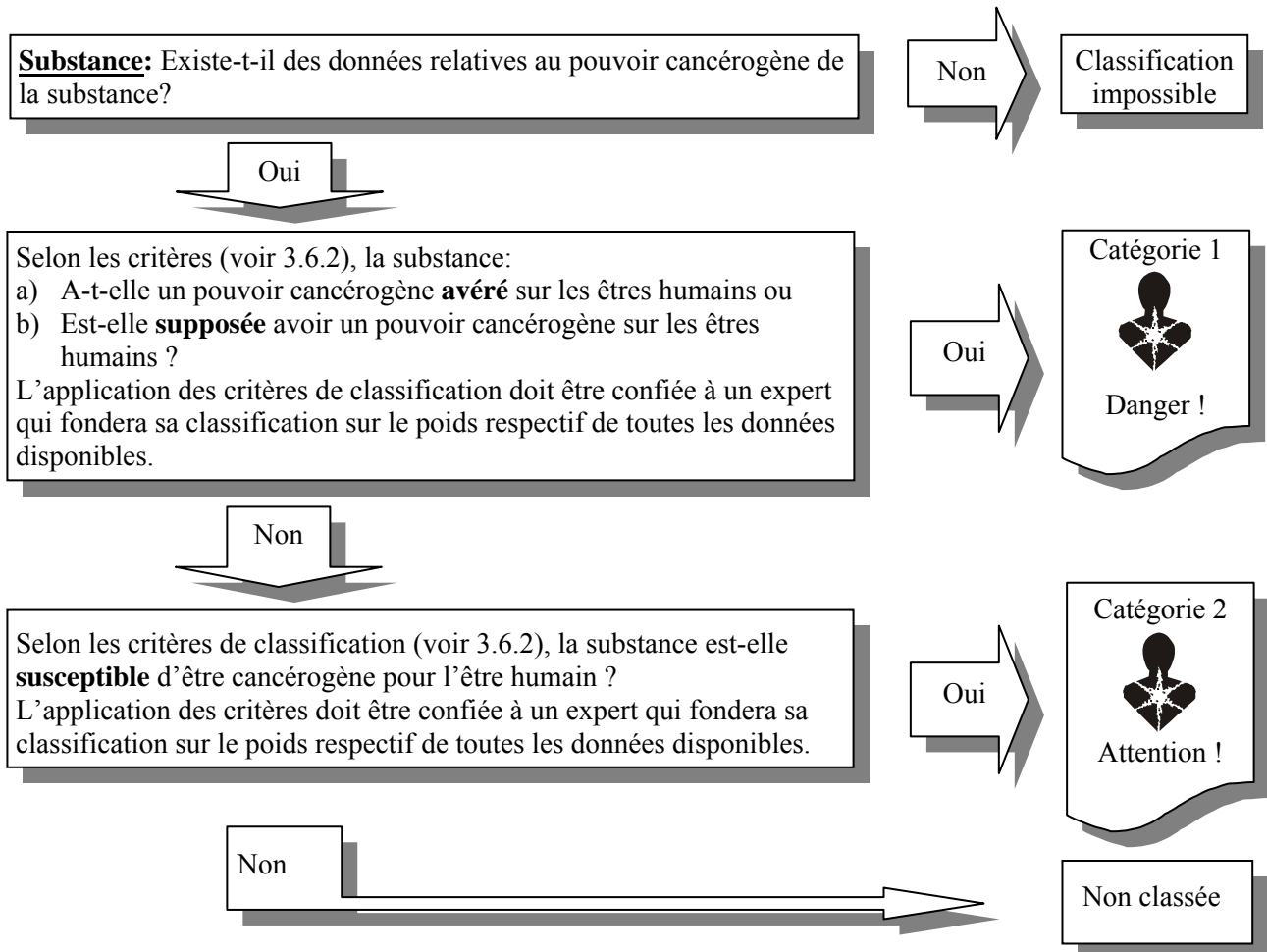
Tableau 3.6.2: Éléments d'étiquetage attribués aux matières à pouvoir cancérigène

	Catégorie 1A	Catégorie 1B	Catégorie 2
Symbole	Danger pour la santé	Danger pour la santé	Danger pour la santé
Mention d'avertissement	Danger	Danger	Attention
Mention de danger	Peut provoquer le cancer (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Peut provoquer le cancer (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Susceptible de provoquer le cancer (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)

3.6.5 Procédure de décision et commentaires

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système général harmonisé de classification, mais est fournie ici à titre d'aide à la décision. Il est vivement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères de classification avant et durant l'application de cette procédure de décision.

3.6.5.1 Diagramme de décision 3.6.1 pour les substances

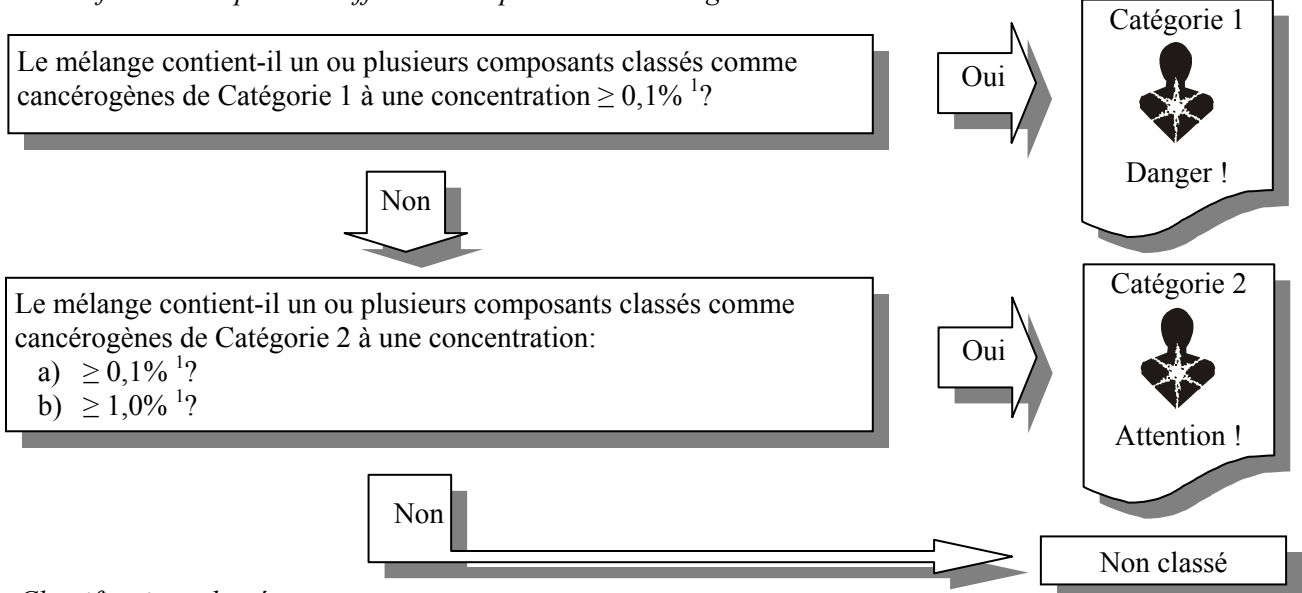


(Continue sur la page suivante)

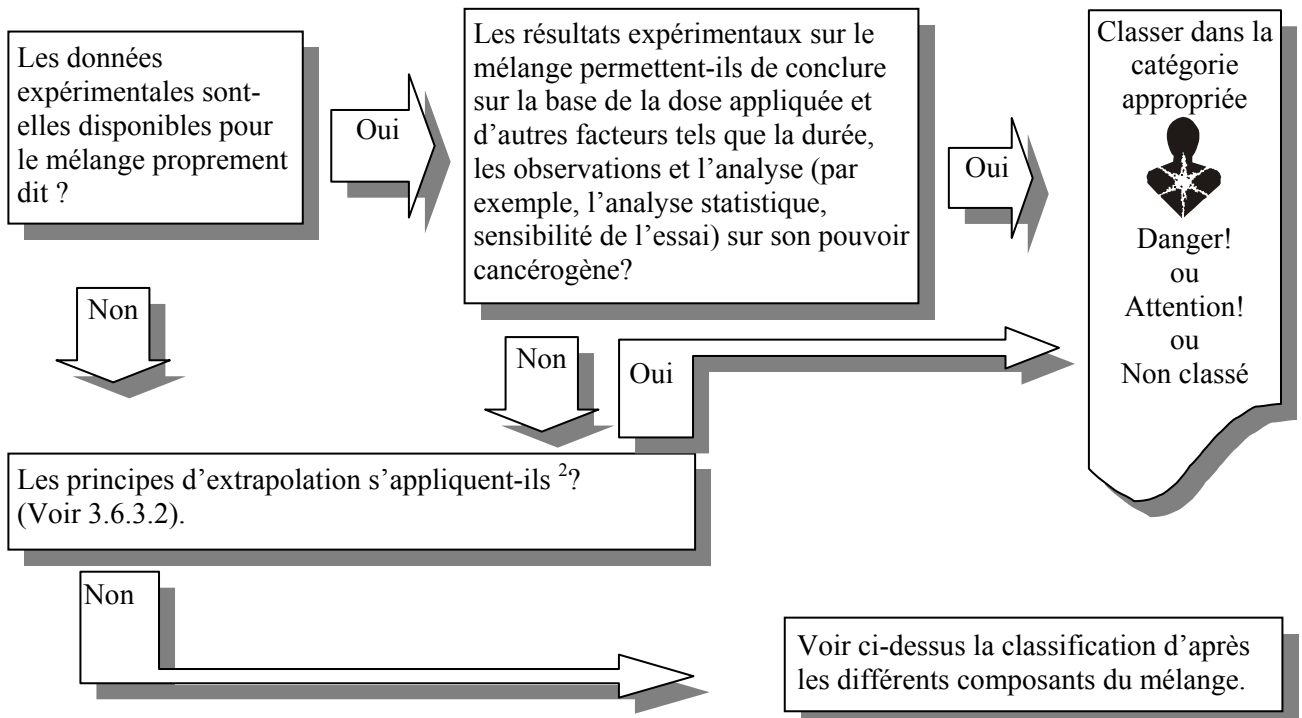
3.6.5.2 *Diagramme de décision 3.6.2 pour les mélanges*

Mélange: La classification des mélanges s'appuiera sur les données expérimentales disponibles relatives aux **différents composants** du mélange et fera appel à des valeurs seuil/limites de concentration pour ces composants-là. Cette classification peut être **modifiée au cas par cas** d'après les données expérimentales concernant le mélange proprement dit ou d'après les principes d'extrapolation. Voir la classification modifiée au cas par cas ci-dessous. Pour plus de détails, voir les critères en 3.6.2.7, 3.6.3.1 et 3.6.3.2.

Classification d'après les différents composants du mélange



Classification adaptée au cas par cas



¹ Pour des limites de concentrations spécifiques, voir tableau 3.6.1. Voir également chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 "Utilisation des valeurs seuil ou de limites de concentration".

² Si on utilise des données obtenues sur un autre mélange suivant les règles d'extrapolation, les données sur cet autre mélange doivent avoir conduit à des conclusions ainsi qu'indiqué au 3.6.3.2.

3.6.5.3 *Commentaires et informations complémentaires*

3.6.5.3.1 Des extraits³ de monographies du programme de monographies «*Evaluation of the Strength of Evidence for Carcinogenicity Arising from Human and Experimental Data*» du Centre International de la Recherche sur le Cancer (CIRC) sont reproduits aux paragraphes 3.6.5.3.1.1 et 3.6.5.3.1.2⁴ ci-dessous.

3.6.5.3.1.1 *Pouvoir cancérigène pour l'être humain*

3.6.5.3.1.1.1 L'existence d'un pouvoir cancérigène mise en évidence à partir d'études humaines est classée dans l'une des deux catégories suivantes:

- a) Données suffisantes pour établir l'évidence d'un effet cancérigène: le Groupe de travail considère qu'un lien causal a été établi entre l'exposition à l'agent ou au mélange ou les circonstances de cette exposition, et le cancer humain. Autrement dit, une relation positive a été observée entre l'exposition et le cancer dans des études d'où le hasard, les biais et les facteurs de confusion peuvent être exclus avec un degré de confiance raisonnable ;
- b) Données indiquant un effet cancérigène possible: une association positive a été observée entre l'exposition à l'agent ou au mélange ou les circonstances de cette exposition et le cancer, pour laquelle une interprétation causale a été jugée crédible par le Groupe de travail, mais à propos de laquelle le hasard, les biais et les facteurs de confusion ne peuvent être exclus avec un degré de confiance raisonnable.

3.6.5.3.1.1.2 Dans certains cas, les catégories susmentionnées peuvent être utilisées pour classer le degré de force probante des données de cancérigénicité dans les organes ou tissus particuliers.

3.6.5.3.1.2 *Effet cancérigène sur des animaux de laboratoire*

La force probante des données de cancérigénicité provenant d'études animales est classée dans l'une des deux catégories suivantes:

- a) Données suffisantes pour établir l'effet cancérigène: le Groupe de travail de l'OCDE a considéré qu'un lien causal a été établi entre l'agent ou le mélange et l'incidence accrue des néoplasmes malins ou d'une combinaison appropriée de néoplasmes bénins et malins dans i) deux ou plusieurs espèces animales ou ii) dans au moins deux études indépendantes menées sur la même espèce à des moments différents ou dans des laboratoires différents ou suivant des protocoles différents ;
- b) Exceptionnellement, une seule étude menée sur une seule espèce pourra être considérée comme suffisante pour établir l'effet cancérigène, si les néoplasmes malins se développent à un degré inhabituel en ce qui concerne l'incidence, le site, le type de tumeur ou l'âge de l'animal au début du développement de la tumeur ;
- c) Indication d'effet cancérigène: les données suggèrent un effet cancérigène, mais sont trop limitées pour autoriser un diagnostic formel, par exemple parce que i) le résultat positif est limité à une seule expérience ; ou ii) certaines questions subsistent quant à la pertinence de la conception de l'étude, de sa conduite ou de son interprétation ; ou iii) l'agent ou le mélange n'accroît que l'incidence des néoplasmes bénins ou des lésions dont le potentiel néoplasique est incertain, ou de certains néoplasmes qui peuvent accuser spontanément une incidence élevée dans certaines souches.

³ Les extraits de texte des monographies du CIRC qui suivent sont tirés du document intégré de l'OCDE sur l'harmonisation de la classification et de l'étiquetage. Ils ne font pas partie du texte sur le système de classification harmonisé adopté par le Groupe de travail de l'OCDE-HCE, mais sont fournies ici à titre d'orientation complémentaire sur la classification des substances et des mélanges du point de vue de leur pouvoir cancérigène.

⁴ Voir 3.6.2.4.

3.6.5.3.2 *Orientations pour la prise en compte de facteurs importants dans la classification de la cancérogénicité**

Ces orientations fournissent une méthode d'analyse et non des règles rigides. La présente section indique certains éléments à prendre en considération. L'analyse reposant sur le poids de la preuve préconisée dans le SGH est une approche intégrative qui tient compte de facteurs importants pour déterminer le potentiel cancérogène parallèlement à l'évaluation de la force probante. Le "*Cadre conceptuel du PISSC pour l'évaluation des modes d'action de la cancérogenèse chimique*" (2001), le "*Cadre d'analyse de l'ILSI pour l'évaluation de la pertinence pour l'être humain des informations relatives aux modes d'action cancérogènes*" (Meek *et al.*, 2003; Cohen *et al.*, 2003, 2004) et le préambule du CIRC (sect. 12 b)) jettent les bases d'évaluations systématiques pouvant être réalisées de manière cohérente au niveau international; le PISSC a aussi réuni en 2004 un groupe d'experts chargé d'approfondir et de clarifier le cadre d'analyse de la pertinence pour l'être humain. Cependant, les documents disponibles au niveau international ne sont pas censés dicter des réponses, ni dresser des listes de critères à vérifier.

3.6.5.3.2.1 Mode d'action

Les divers documents internationaux sur l'évaluation de la cancérogénicité indiquent tous que le mode d'action en soi, ou les études comparatives de métabolisme, devraient être évalués au cas par cas et s'inscrivent dans une approche d'évaluation analytique. Il faut étudier de près tous les modes d'action constatés dans les expériences sur des animaux, en tenant compte de la toxicocinétique/toxicodynamique comparée entre l'espèce animale d'essai et l'être humain, afin de déterminer la pertinence des résultats pour ce dernier. On peut être ainsi amené à écarter des effets très spécifiques de certains types de produits chimiques. Les effets sur la différenciation cellulaire qui dépendent du stade de la vie peuvent aussi déboucher sur des différences qualitatives entre les animaux et les êtres humains. On ne peut écarter les données établissant la cancérogénicité d'une substance que s'il est établi de manière concluante qu'un mode d'action tumorigène n'entre pas en jeu chez l'être humain. Toutefois, l'évaluation du poids de la preuve pour une substance suppose que soient également évaluées les autres activités tumorigènes éventuelles.

3.6.5.3.2.2 Résultats d'expériences sur plusieurs espèces animales

Des réponses positives chez plusieurs espèces renforcent le poids de la preuve qu'une substance chimique est cancérogène. Si l'on tient compte de tous les facteurs énumérés au 3.6.2.5.2 et d'autres encore, les produits chimiques qui provoquent des réponses positives chez deux espèces ou plus seraient provisoirement considérés comme à classer dans la catégorie 1B du SGH, jusqu'à ce que la pertinence pour l'être humain des résultats obtenus sur des animaux soit intégralement évaluée. On notera toutefois que des résultats positifs pour une espèce dans au moins deux études indépendantes, ou une seule étude positive concluant à des preuves exceptionnellement convaincantes de malignité, peuvent aussi déboucher sur un classement dans la Catégorie 1B.

3.6.5.3.2.3 Effets apparaissant chez un seul des deux sexes ou les deux

Tous les cas de tumeurs spécifiques à l'un ou l'autre sexe devraient être évalués à la lumière de l'effet tumorigène total observé sur d'autres sites (effets sur des sites multiples ou incidence supérieure au niveau du fond) pour déterminer le potentiel cancérogène de la substance considérée.

Si les tumeurs ne s'observent que chez un sexe d'une espèce animale, il convient d'étudier de près le mode d'action afin de déterminer si la réponse est cohérente avec le mode d'action supposé. Des effets observés uniquement chez un sexe d'une espèce testée seront peut-être moins convaincants que des effets observés chez les deux sexes, à moins qu'il existe une différence pathophysiologique claire cohérente avec le mode d'action pour expliquer que l'effet apparaisse chez un seul sexe.

3.6.5.3.2.4 Toxicité excessive ou effets localisés pouvant conduire à une interprétation erronée des résultats

Lorsque les tumeurs n'apparaissent qu'à des doses excessives associées à une toxicité grave, leur cancérogénicité potentielle pour l'être humain est généralement douteuse. En outre, si les tumeurs ne se développent que sur les sites de contact et/ou à des doses excessives, il est nécessaire d'évaluer avec soin la pertinence pour l'être humain des informations relatives à la cancérogénicité. Par exemple, les tumeurs du cardia apparues suite à l'administration par gavage d'une substance chimique irritante ou corrosive non mutagène présentent sans doute une pertinence discutable. Toutefois, de telles déterminations doivent être évaluées avec soin pour justifier le potentiel cancérogène chez l'être humain; toute apparition d'autres tumeurs sur des sites distants doit aussi être prise en considération.

3.6.5.3.2.5 Type de tumeur, réduction de la latence tumorale

Des types inhabituels de tumeurs ou des tumeurs apparaissant avec une latence réduite peuvent augmenter le poids de la preuve de l'effet cancérogène d'une substance, même si les tumeurs ne sont pas statistiquement significatives.

Le comportement toxicocinétique est généralement supposé semblable chez l'animal et chez l'être humain, au moins d'un point de vue qualitatif. En revanche, certains types de tumeurs chez l'animal peuvent être associés à une toxicocinétique ou une toxicodynamique qui sont propres à l'espèce animale d'essai et ne laissent pas nécessairement présager d'une cancérogénicité chez l'être humain. Très peu de cas de ce type ont fait l'objet d'un accord au niveau international. On peut cependant évoquer à titre d'exemple le manque de pertinence pour l'être humain des tumeurs rénales chez les rats mâles associées à des composés à l'origine d'une néphropathie à α 2u-globuline (CIRC, publication scientifique n° 147). Même lorsqu'un type particulier de tumeur peut être écarté, un jugement d'expert doit intervenir pour évaluer le profil tumoral total dans une expérience animale quelconque.

* Références

S. M. Cohen, J. Klaunig, M. E. Meek, R. N. Hill, T. Pastoor, L. Lehman-McKeeman, J. Bucher, D. G. Longfellow, J. Seed, V. Dellarco, P. Fenner-Crisp et D. Patton. 2004. *Evaluating the human relevance of chemically induced animal tumors. Toxicol. Sci.*, 78(2): 181-186.

S. M. Cohen, M. E. Meek, J. E. Klaunig, D. E. Patton, P. A. Fenner-Crisp. 2003. *The human relevance of information on carcinogenic modes of action: overview. Crit. Rev. Toxicol.* 33(6), 581-9.

M. E. Meek, J. R. Bucher, S. M. Cohen, V. Dellarco, R. N. Hill, L. Lehman-McKeeman, D. G. Longfellow, T. Pastoor, J. Seed, D. E. Patton. 2003. *A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. Crit. Rev. Toxicol.*, 33(6), 591-653.

C. Sonich-Mullin, R. Fielder, J. Wiltse, K. Baetcke, J. Dempsey, P. Fenner-Crisp, D. Grant, M. Hartley, A. Knapp, D. Kroese, I. Mangelsdorf, E. Meek, J. M. Rice et M. Younes. 2001. *The Conceptual Framework for Evaluating a Mode of Action for Chemical Carcinogenesis. Reg. Tox. Pharm.* 34, 146-152.

International Programme on Chemical Safety Harmonization Group. 2004. *Report of the First Meeting of the Cancer Working Group. Organisation mondiale de la santé. Rapport IPCS/HSC-CWG-1/04. Genève.*

Centre international de recherche sur le cancer. *Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme. Préambule à la série des monographies. Organisation mondiale de la santé. Lyon (France).*

S. M. Cohen, P. A. Fenner-Crisp et D. E. Patton. 2003. *Special Issue: Cancer Modes of Action and Human Relevance. Critical Reviews in Toxicology, R. O. McClellan, éd., vol. 33/Issue 6. CRC Press.*

C. C. Capen, E. Dybing et J. D. Wilbourn. 1999. *Species differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis. Centre international de recherche sur le cancer, publication scientifique n° 147.*

CHAPITRE 3.7

TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION

3.7.1 Définitions et considérations générales

3.7.1.1 *Toxicité pour la reproduction*

La *toxicité pour la reproduction* se traduit par des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité des mâles et des femelles adultes ainsi que par des effets indésirables sur le développement de leurs descendants. Les définitions *ad hoc* figurant dans le document n°225 de la série «Critères d'hygiène de l'environnement» du PISC, intitulé : «Principles for evaluating health risks to reproduction associated with exposure to chemicals», ont été adaptées ci-dessous. En ce qui concerne leur classification, les effets génétiques héréditaires dans la descendance sont spécifiquement abordés au Chapitre 3.5 (« Mutagénicité sur les cellules germinales »), car en l'état actuel du système de classification, il est jugé plus approprié de traiter ces effets dans une catégorie de danger distincte: le pouvoir mutagène sur les cellules germinales.

Dans le présent système de classification, la toxicité pour la reproduction est subdivisée en deux catégories d'effets:

- a) Effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ;
- b) Effets néfastes sur le développement des descendants.

Il est difficile d'attribuer de façon catégorique certains effets toxiques pour la reproduction comme des effets qui altèrent la fonction sexuelle et la fertilité ou comme des effets toxiques pour le développement. Néanmoins, des produits chimiques présentant ce type d'effets seront classés comme toxiques pour la reproduction et accompagnés d'une mention générale de danger.

3.7.1.2 *Effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité*

Il s'agit de tout effet d'une substance chimique interférant avec la fonction sexuelle et la fertilité. Ceci englobe notamment les altérations du système reproducteur mâle ou femelle, les effets néfastes sur le commencement de la puberté, sur la production et le transport de gamètes, sur le déroulement normal du cycle reproducteur, sur le comportement sexuel, sur la fertilité et la parturition, sur les résultats de la gestation, sur la sénescence reproductive prématurée, ou sur des modifications d'autres fonctions qui dépendent de l'intégrité du système reproducteur.

Les effets néfastes sur ou via l'allaitement peuvent être inclus dans la toxicité pour la reproduction, mais ils sont traités séparément (voir 3.7.2.1) parce qu'il est souhaitable de disposer d'une catégorie distincte de classification de ces substances concernant exclusivement les effets indésirables sur l'allaitement afin de pouvoir attirer l'attention des femmes allaitantes sur cet effet particulier.

3.7.1.3 *Effets néfastes sur le développement des descendants*

Au sens le plus large, la toxicité pour le développement englobe tous les effets interférant avec le développement normal de l'organisme conçu, avant ou après sa naissance, et qui résultent soit de l'exposition d'un des deux parents avant la conception, ou de l'exposition des descendants au cours de leur développement prénatal ou postnatal jusqu'à la maturité sexuelle. On considère cependant que la classification dans la catégorie de danger «toxicité pour le développement» vise principalement à mettre en garde les femmes enceintes ainsi que les hommes et les femmes en âge de se reproduire. Aussi, pour des raisons pratiques de classification, la toxicité pour le développement désigne essentiellement les effets néfastes induits durant la grossesse ou à la suite de l'exposition des parents. Ces effets peuvent apparaître à n'importe quel stade de la vie de l'organisme. Les principales manifestations de la toxicité pour le

développement comprennent la mort de l'organisme en développement, les anomalies structurelles, les défauts de croissance et les déficiences fonctionnelles.

3.7.2 Critères de classification des substances

3.7.2.1 Catégories de danger

La classification de la toxicité pour la reproduction répartit les substances dans une ou deux catégories. Les effets sur la fonction sexuelle et la fertilité et sur le développement sont pris en compte. De plus, les effets sur l'allaitement sont classés dans une catégorie de danger séparée.

Figure 3.7.1 a) : Catégories de danger pour les substances toxiques pour la reproduction

<u>CATÉGORIE 1:</u>	Substances toxiques avérées ou présumées pour la reproduction humaine Cette catégorie englobe des substances dont les effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ou le développement des êtres humains sont connus ou pour lesquelles il existe des données en ce sens provenant d'études animales, éventuellement étayées par d'autres informations, suffisantes pour permettre une forte présomption sur la propriété de la substance d'interférer avec la reproduction humaine. À des fins réglementaires, il est possible de pousser plus loin la classification en distinguant les substances suivant que les données ayant servi à leur classification proviennent surtout d'études humaines (<u>Catégorie 1A</u>) ou d'études animales (<u>Catégorie 1B</u>).
<u>CATÉGORIE 1A:</u>	La toxicité de ces substances à l'égard de la reproduction des êtres humains est avérée Le classement d'une substance dans cette catégorie s'appuie largement sur des études humaines.
<u>CATÉGORIE 1B:</u>	La toxicité de ces substances à l'égard de la reproduction des êtres humains est supposée Le classement d'une substance dans cette catégorie s'appuie largement sur des études animales. Les résultats des études animales doivent démontrer clairement qu'un effet néfaste sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement en l'absence d'autres effets toxiques, ou, si la toxicité ne porte pas uniquement sur la reproduction, que l'effet toxique sur la reproduction n'est pas considéré comme une conséquence secondaire non spécifique d'autres effets toxiques. Toutefois, s'il existe des informations portant sur le mécanisme des effets qui mettent en doute la pertinence de l'effet pour l'être humain, une classification en Catégorie 2 pourra s'avérer plus appropriée.
<u>CATÉGORIE 2:</u>	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine Cette catégorie inclut des substances pour lesquelles des études humaines ou animales ont donné des résultats (éventuellement appuyés par d'autres informations) qui ne sont pas suffisamment convaincants pour placer la substance dans la Catégorie 1, mais qui indiquent un effet indésirable sur la fonction sexuelle et la fertilité ou le développement en l'absence d'autres effets toxiques, ou, si la toxicité ne porte pas uniquement sur la reproduction, permettant de considérer que l'effet néfaste sur la reproduction n'est pas une conséquence secondaire non spécifique d'autres effets toxiques. Une étude peut, par exemple, comporter certaines failles rendant les résultats moins convaincants, auquel cas, une classification dans la Catégorie 2 serait peut-être plus pertinente.

Figure 3.7.1 b) : Catégorie de danger pour les effets sur ou via l'allaitement

EFFETS SUR OU VIA L'ALLAITEMENT

Les **effets sur ou via l'allaitement** sont regroupés dans une catégorie distincte. On manque nettement d'informations pour beaucoup de ces substances, quant aux effets nocifs qu'elles pourraient avoir sur la descendance via l'allaitement. Cependant, les substances dont l'incidence sur l'allaitement a été démontrée ou qui risquent d'être présentes (y compris leurs métabolites) dans le lait maternel en quantités suffisantes pour menacer la santé du nourrisson, devraient être classées dans une catégorie faisant ressortir le danger qu'elles représentent pour les enfants nourris au sein. Cette classification peut s'appuyer sur:

- a) des études sur l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'excrétion indiquant que la substance risque d'être présente à des teneurs potentiellement toxiques dans le lait maternel ; et/ou
- b) des résultats d'études menées sur une ou deux générations d'animaux démontrant sans équivoque des effets néfastes sur les descendants transmis par le lait ou des effets nocifs sur la qualité du lait ; et/ou
- c) des résultats d'études menées sur des êtres humains montrant qu'il existe un danger pour les bébés durant la période de l'allaitement.

3.7.2.2 Base de la classification

3.7.2.2.1 La classification repose sur des critères appropriés, décrits précédemment, et sur une évaluation du poids total des données. La classification d'une substance comme toxique pour la reproduction s'applique aux substances qui possèdent la propriété intrinsèque de nuire spécifiquement à la reproduction. Les substances qui ne produisent cet effet que comme conséquence secondaire et non spécifique d'autres effets toxiques ne devraient pas être retenues dans cette catégorie.

3.7.2.2.2 Dans l'évaluation des effets toxiques sur la descendance en développement, il importe de tenir compte de l'influence possible de la toxicité maternelle.

3.7.2.2.3 Pour qu'une substance soit classée dans la Catégorie 1A sur la base essentielle d'études humaines, il faut disposer de résultats fiables montrant un effet néfaste sur la reproduction humaine. Les résultats utilisés à des fins de classification devraient idéalement provenir d'études épidémiologiques bien menées incluant des témoins appropriés et ayant fait l'objet d'une évaluation équilibrée au cours de laquelle toutes les causes de biais et facteurs de confusion auraient été dûment envisagés. Les résultats d'études humaines obtenus dans des conditions moins rigoureuses devraient être appuyés par des données adéquates provenant d'études sur animaux et pourraient, le cas échéant, donner lieu à une classification dans la Catégorie 1B.

3.7.2.3 Poids des données

3.7.2.3.1 La classification d'une substance comme toxique pour la reproduction repose sur l'évaluation du poids total des données. Autrement dit, toutes les informations disponibles contribuant à la détermination de la toxicité pour la reproduction sont examinées conjointement. Il s'agit notamment d'études épidémiologiques et d'études de cas concernant l'espèce humaine, d'études portant spécifiquement sur la reproduction ainsi que d'études sub-chroniques, chroniques et spéciales sur animaux fournissant des résultats pertinents sur la toxicité à l'égard des organes reproducteurs et du système endocrinien connexe. L'évaluation des composés analogues chimiquement à la substance à l'étude peut aussi être prise en compte pour la classification, surtout lorsque les informations sur la substance sont rares. Le poids attribué aux résultats disponibles sera influencé par des facteurs tels que la qualité des études, la cohérence des résultats, la nature et la gravité des effets, le degré de signification statistique des différences intergroupes, le nombre d'effets observés, la pertinence de la voie d'administration pour l'être humain et l'absence de biais. La détermination du poids des données se fonde aussi bien sur les résultats positifs que négatifs, qui sont traités conjointement. Cependant, des résultats positifs statistiquement ou biologiquement significatifs provenant d'une seule étude positive conduite selon les bons principes scientifiques peuvent justifier la classification (voir aussi 3.7.2.2.3).

3.7.2.3.2 Des études toxicocinétiques réalisées sur les animaux et les êtres humains, des résultats d'études concernant le site d'action et le mécanisme ou le mode d'action peuvent fournir des informations utiles, susceptibles de diminuer ou d'accroître la crainte d'un danger pour la santé humaine. S'il est possible de démontrer formellement que le mécanisme ou le mode d'action clairement identifié n'est pas transposable à l'être humain ou si les différences toxicocinétiques sont tellement marquées qu'il est certain que la propriété toxique ne s'exercera pas chez les humains, alors une substance produisant un effet néfaste sur la reproduction d'animaux de laboratoire ne doit pas être classée.

3.7.2.3.3 Certaines études de toxicité pour la reproduction menées sur des animaux ne donnent lieu qu'à des effets pouvant être considérés comme ayant une signification toxicologique faible ou minimale et ne débouchent pas nécessairement sur une classification. Ce sont, par exemple, celles qui modifient quelque peu les paramètres relatifs au sperme ou l'incidence des anomalies spontanées des fœtus ou encore la proportion des variations fœtales courantes observées au cours des examens du squelette ou des poids fœtaux, ou encore celles qui font apparaître de petites différences dans les évaluations du développement postnatal.

3.7.2.3.4 Idéalement, les données provenant d'études animales devraient mettre clairement en évidence des effets toxiques touchant spécifiquement la reproduction en l'absence d'autres effets toxiques systémiques. Cependant, si la toxicité pour le développement survient conjointement à d'autres effets toxiques sur la mère, l'influence potentielle des effets néfastes généralisés doit être appréciée dans toute la mesure du possible. S'il s'agit de pondérer les résultats, il est conseillé d'examiner d'abord les effets nocifs sur l'embryon ou le fœtus et d'évaluer ensuite la toxicité maternelle, parallèlement à tous les autres facteurs qui pourraient avoir influencé ces effets. En général, les effets sur le développement observés à des doses toxiques pour la mère ne doivent pas être systématiquement négligés. L'élimination des effets sur le développement observés à des doses toxiques pour la mère ne peut s'effectuer qu'au cas par cas lorsqu'une relation de cause à effet est établie ou exclue.

3.7.2.3.5 Si l'on dispose d'informations appropriées, il est important d'essayer de déterminer si la toxicité pour le développement est due à un mécanisme transmis par la mère et propre à celle-ci ou à un mécanisme secondaire non spécifique, tel que le stress maternel ou une rupture d'homéostasie. En général, la présence d'une toxicité maternelle ne doit pas servir de prétexte à écarter les effets observés sur l'embryon ou le fœtus, sauf s'il est possible de démontrer clairement que les effets sont secondaires et non spécifiques. C'est particulièrement le cas lorsque les effets sur la descendance sont notables, par exemple des effets irréversibles tels que des malformations structurales. Dans certaines situations, il est raisonnable de supposer que la toxicité pour la reproduction est une conséquence secondaire de la toxicité maternelle et de ne pas tenir compte des effets toxiques pour la reproduction, par exemple si la substance chimique est tellement toxique que les mères sont très affaiblies et souffrent d'inanition grave, qu'elles sont incapables de nourrir leurs petits ou qu'elles sont prostrées ou moribondes.

3.7.2.4 Toxicité maternelle

3.7.2.4.1 Le développement des descendants tout au long de la gestation et aux premiers stades postnatals peut être influencé par des effets toxiques s'exerçant sur la mère, soit à travers des mécanismes non spécifiques liés au stress et à la rupture de l'homéostasie de la mère, soit à travers des mécanismes dont le vecteur est la mère et propres à celle-ci. Aussi, lorsqu'on interprète les effets sur le développement en vue d'une classification dans la catégorie «effets sur le développement», il importe d'étudier l'influence possible de la toxicité maternelle. Cette question est complexe en raison des incertitudes qui entourent la relation entre la toxicité maternelle et ses conséquences sur le développement. Elle doit être tranchée par un jugement d'expert qui pondérera les résultats en utilisant toutes les études disponibles afin de déterminer le degré d'influence attribuable à la toxicité maternelle, lors de l'interprétation des critères de la classification des effets sur le développement. Dans le cadre de la pondération des résultats en vue de la classification, on examinera d'abord les effets néfastes sur l'embryon ou le fœtus, ensuite la toxicité maternelle, parallèlement à tous les autres facteurs susceptibles d'avoir influencé ces effets.

3.7.2.4.2 D'après l'observation pragmatique, on pense que la toxicité maternelle peut, selon sa gravité, influencer le développement à travers des mécanismes secondaires non spécifiques et produire des effets tels qu'une diminution du poids fœtal, un retard d'ossification et éventuellement, dans certaines souches chez

certaines espèces, des résorptions et des malformations. Toutefois, le nombre limité d'études sur la relation entre les effets sur le développement et la toxicité générale pour la mère n'a pas permis de démontrer une relation constante et reproductible à travers les différentes espèces. Même s'ils surviennent en présence d'une toxicité maternelle, les effets sur le développement sont considérés comme un symptôme de toxicité pour le développement, sauf si l'on a pu établir sans équivoque, en procédant au cas par cas, que ces effets sur le développement sont une conséquence secondaire de la toxicité sur la mère. En outre, on envisagera de classer la substance si l'on observe un effet toxique majeur sur la descendance, par exemple des effets irréversibles tels que des malformations structurelles, la létalité de l'embryon ou du fœtus, ou d'importantes déficiences fonctionnelles postnatales.

3.7.2.4.3 Les substances qui n'induisent une toxicité pour le développement qu'en association avec la toxicité maternelle ne doivent pas être systématiquement écartées de la classification, même si un mécanisme transmis par la mère et propre à celle-ci a été mis en évidence. Dans ce cas, une classification dans la Catégorie 2 pourra être envisagée plutôt que dans la Catégorie 1. Toutefois si la substance est tellement toxique qu'elle entraîne la mort de la mère ou une inanition grave, ou que les mères sont prostrées et incapables de nourrir leurs petits, il est raisonnable de supposer que la toxicité pour le développement n'est qu'une conséquence secondaire de la toxicité maternelle et de ne pas tenir compte des effets sur le développement. Des modifications mineures du développement, par exemple une faible réduction du poids des fœtus ou des petits, un retard d'ossification, observés en association avec une toxicité maternelle, ne déboucheront pas nécessairement sur la classification de la substance.

3.7.2.4.4 Certaines des observations utilisées pour évaluer la toxicité maternelle sont reprises ci-dessous. Les données relatives à ces effets, si elles sont disponibles, doivent être évaluées à la lumière de leur signification statistique ou biologique et de la relation dose-effet.

- a) Mortalité maternelle: Un accroissement de la fréquence de mortalité des mères traitées par rapport aux témoins doit être considéré comme un signe de toxicité maternelle si l'accroissement est proportionnel à la dose et peut être attribué à la toxicité systémique de la substance d'essai. Une mortalité maternelle supérieure à 10 pour cent est considérée comme excessive et les données relatives à cette dose ne doivent normalement pas être évaluées plus avant.
- b) Indice d'accouplement (nombre d'animaux présentant un bouchon vaginal ou des traces de sperme/nombre d'animaux accouplés $\times 100$)¹
- c) Indice de fertilité (nombre de femelles avec implantation/nombre d'accouplements $\times 100$)¹
- d) Durée de la gestation (si les femelles ont eu la possibilité de mettre bas)
- e) Poids corporel et changement de poids corporel: La modification du poids corporel maternel et/ou l'ajustement (correction) du poids corporel maternel doivent être pris en compte dans l'évaluation de la toxicité pour la mère, lorsque ces données sont disponibles. Le calcul du changement de poids corporel maternel moyen ajusté (corrigé), qui équivaut à la différence entre le poids corporel initial et le poids final, diminuée du poids de l'utérus gravide (ou la somme des poids des fœtus), peut indiquer soit un effet maternel soit un effet intra-utérin. Chez les lapins, l'augmentation du poids corporel risque de ne pas être un bon indicateur de la toxicité maternelle, en raison de la fluctuation naturelle du poids corporel des femelles gestantes.
- f) Consommation de nourriture et d'eau (si ce paramètre est pertinent): L'observation d'une diminution sensible de la consommation moyenne de nourriture ou d'eau chez les femelles traitées en comparaison avec les témoins peut être utile à l'évaluation de la toxicité maternelle, notamment si la substance d'essai est administrée par le biais du

¹ Il est admis que cet indice peut aussi être affecté par le mâle.

régime alimentaire ou de l'eau de boisson. Les changements concernant la prise d'eau ou de nourriture doivent être évalués conjointement aux poids corporels maternels, lorsqu'on détermine si les effets notés reflètent une toxicité maternelle, tout simplement, une inappétence pour la substance d'essai présente dans la nourriture ou l'eau.

- g) Évaluations cliniques (signes cliniques, marqueurs, hématologie et études de chimie clinique): Lors de l'évaluation de la toxicité maternelle, il peut être utile d'observer si la fréquence des signes cliniques importants de toxicité s'accroît chez les mères traitées par rapport aux témoins. Si cette observation est destinée à servir de base à l'évaluation de la toxicité pour la mère, les types, la fréquence, le degré et la durée des signes cliniques sont à rapporter dans l'étude. Voici quelques exemples de signes cliniques non-équivoques de toxicité maternelle: coma, prostration, hyperactivité, perte du réflexe de redressement, ataxie ou respiration difficile.
- h) Données post mortem: Une augmentation de la fréquence et/ou de la gravité des observations post mortem peut indiquer une toxicité maternelle. Il peut s'agir de résultats d'examens pathologiques macroscopiques ou microscopiques ou de données relatives au poids des organes, par exemple le poids absolu des organes, le poids des organes rapporté au poids du corps ou le poids des organes rapporté au poids du cerveau. Si elle s'accompagne d'effets histopathologiques sur les organes touchés, l'observation d'une modification sensible du poids moyen des organes suspectés d'être affectés par la substance d'essai chez les mères traitées, par rapport à ceux du groupe témoin, peut être considérée comme un signe de toxicité maternelle.

3.7.2.5 Données animales et expérimentales

3.7.2.5.1 Il existe plusieurs méthodes d'essai acceptées à l'échelon international: des méthodes d'essai de la toxicité pour le développement (par exemple la Ligne directrice 414 de l'OCDE, la Ligne directrice S5A de l'ICH (Conférence internationale sur l'harmonisation des normes techniques applicables à l'homologation des produits pharmaceutiques destinés à l'homme, 1993), des méthodes d'essai de la toxicité péri- et post-natale (par exemple la Ligne directrice S5B de l'ICH, 1995) et des méthodes d'essai de la toxicité sur une ou deux générations (par exemple les Lignes directrices 415 et 416 de l'OCDE).

3.7.2.5.2 Les résultats des essais de dépistage (par exemple deux Lignes directrices de l'OCDE: 421 – Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement, et 422 – Étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement) peuvent aussi être utilisés pour justifier la classification, bien qu'il soit admis que la qualité de ces indications est moins fiable que celle de résultats d'études complètes.

3.7.2.5.3 Les effets ou les changements indésirables, observés au cours des études de toxicité à doses répétées à court ou à long terme, qui sont jugés susceptibles de nuire à la fonction reproductive et qui apparaissent en l'absence d'une toxicité généralisée importante, peuvent servir de base à la classification, par exemple des changements histopathologiques affectant les gonades.

3.7.2.5.4 Les indices provenant des essais *in vitro* ou des essais pratiqués sur des espèces non mammifères ou des données sur la relation structure-activité de substances analogues, peuvent être pris en compte dans la classification. Dans tous ces cas de figure, l'évaluation de la pertinence des données incombe à un expert. La classification ne peut en aucun cas s'appuyer sur des données qui seraient inadéquates.

3.7.2.5.5 Il est préférable que les voies d'administration appliquées dans les études animales soient en rapport avec la voie d'exposition potentielle des êtres humains à la substance. Cependant, en pratique, les études de toxicité pour la reproduction sont habituellement conduites par voie orale et ces études se prêteront normalement à l'évaluation des propriétés toxiques de la substance à l'égard de la reproduction. Toutefois, s'il peut être démontré formellement que le mécanisme ou mode d'action clairement identifié ne s'applique

pas aux êtres humains ou si les différences toxicocinétiques sont tellement marquées qu'il est certain que la propriété toxique ne s'exprimera pas chez les êtres humains, il n'y a pas lieu de classer la substance.

3.7.2.5.6 Les études comportant des voies d'administration telles qu'une injection intraveineuse ou intrapéritonéale, susceptibles d'entraîner une exposition des organes reproducteurs à des niveaux irréalistes de la substance d'essai tellement ils sont élevés ou de léser localement les organes reproducteurs, par exemple par irritation, demandent à être interprétées avec une extrême prudence et ne peuvent normalement, à elles seules, servir de base à la classification.

3.7.2.5.7 Il y a accord général sur le concept d'une dose limite, au-dessus de laquelle l'apparition d'un effet néfaste peut être considérée comme en dehors des critères qui mènent à la classification. Cependant, on n'est pas parvenu à un accord dans le groupe de travail de l'OCDE concernant l'inclusion dans les critères d'une dose limite précise. Quelques lignes directrices indiquent une dose limite précise, d'autres mentionnent que des doses plus élevées peuvent être nécessaires si l'exposition humaine est telle qu'une gamme de dose d'exposition adéquate ne serait pas atteinte. En outre, en raison des différences de toxicocinétique entre espèces, l'établissement d'une dose limite précise peut ne pas être adapté à des situations où les humains sont plus sensibles que le modèle animal.

3.7.2.5.8 En principe, les effets néfastes sur la reproduction observés seulement aux doses très élevées dans les études sur animaux (par exemple les doses qui induisent la prostration, l'inappétence grave, une mortalité excessive) ne mèneraient normalement pas à la classification ; à moins que d'autres informations soient disponibles, par exemple des études toxicocinétiques indiquant que les humains peuvent être plus sensibles que les animaux, pour indiquer que la classification serait appropriée. Se reporter également à la section sur la toxicité maternelle pour d'autres indications.

3.7.2.5.9 Cependant, les spécifications de la «dose limite» réelle dépendront de la méthode d'essai qui a été utilisée pour obtenir les résultats, par exemple dans la Ligne directrice de l'OCDE pour des études de toxicité à des doses répétées par voie orale, une dose maximum de 1000 mg/kg a été recommandée comme dose limite, à moins que la réponse humaine attendue n'indique le besoin d'utiliser une dose plus élevée.

3.7.2.5.10 Il sera nécessaire de poursuivre les discussions en ce qui concerne l'indication d'une dose limite précise dans les critères de classification.

3.7.3 Critères de classification des mélanges

3.7.3.1 *Classification des mélanges lorsqu'il existe des données pour le mélange comme tel*

La classification des mélanges s'appuiera sur les données expérimentales disponibles relatives aux différents composants du mélange et fera appel à des valeurs seuil/limites de concentration pour les composants du mélange. Cette classification pourra être modifiée au cas par cas d'après les données expérimentales concernant le mélange proprement dit. Dans ce cas, le caractère probant des résultats expérimentaux se rapportant au mélange doit être démontré à la lumière de la dose et d'autres facteurs tels que la durée, les observations et l'analyse (par exemple, l'analyse statistique, la sensibilité de l'essai) des systèmes d'essai sur la reproduction. Tous les documents justifiant la classification sont à conserver avec soin pour pouvoir être examinés par ceux qui en feraient la demande.

3.7.3.2 *Classification des mélanges lorsqu'il n'existe pas de données pour le mélange comme tel: principes d'extrapolation*

3.7.3.2.1 Si la toxicité du mélange pour la reproduction n'a pas été testée, mais qu'il existe suffisamment de données autant sur les composants individuels que sur des mélanges similaires, pour caractériser correctement les dangers du mélange, ces données seront utilisées selon les principes d'extrapolation convenus exposés ci-après. De cette façon, le processus de classification utilise au maximum les données disponibles afin de caractériser les dangers du mélange sans recourir à des essais supplémentaires sur animaux.

3.7.3.2.2 *Dilution*

Si un mélange est dilué avec un diluant qui n'est pas supposé influencer sur la toxicité pour la reproduction des autres composants, le nouveau mélange dilué peut être classé comme équivalent au mélange initial testé.

3.7.3.2.3 *Variation entre les lots*

La toxicité pour la reproduction d'un lot testé de production d'un mélange peut être considérée comme substantiellement équivalente à celle d'un autre lot non testé du même produit commercial, lorsqu'il est produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf si l'on a une raison de croire qu'il existe une variation importante dans sa composition ayant pu modifier la toxicité du lot non testé. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.7.3.2.4 *Mélanges fortement semblables*

Soit:

- a) Deux mélanges: i) A + B ;
ii) C + B ;
- b) La concentration du composant B, toxique pour la reproduction, est identique dans les deux mélanges ;
- c) La concentration du composant A dans le mélange i) est égale à celle du composant C dans le mélange ii) ;
- d) Les données relatives à la toxicité de A et de C sont disponibles et largement équivalentes, autrement dit, ces deux substances appartiennent à la même catégorie de danger et ne devraient pas affecter la toxicité pour la reproduction de B.

Si le mélange i) ou ii) est déjà classé d'après des données expérimentales, l'autre mélange peut être classé dans la même catégorie de danger.

3.7.3.3 *Classification des mélanges lorsqu'il existe des données pour tous les composants ou seulement pour certains d'entre eux*

3.7.3.3.1 Le mélange sera classé comme toxique pour la reproduction s'il renferme au moins un composant classé parmi les toxiques pour la reproduction de la Catégorie 1 ou 2 à une teneur supérieure ou égale à la valeur seuil/limite de concentration appropriée indiquée au tableau 3.7.1 pour les catégories susmentionnées.

3.7.3.3.2 Le mélange sera classé pour des effets sur ou via l'allaitement s'il contient au moins un composant classé dans cette catégorie à une concentration supérieure ou égale à la valeur seuil/limite de concentration pertinente, comme indiqué au tableau 3.7.1 pour la catégorie supplémentaire des effets sur ou via l'allaitement.

Tableau 3.7.1: Valeurs seuil/limites de concentration des composants d'un mélange classés comme toxiques pour la reproduction ou en raison de leurs effets sur ou via l'allaitement qui détermineraient la classification du mélange ^a

Composant classé comme	Valeurs seuil/limites de concentration déterminant la classification du mélange comme :		
	Toxique pour la reproduction de Catégorie 1	Toxique pour la reproduction de Catégorie 2	ayant des effets sur ou via l'allaitement (catégorie supplémentaire)
Toxique pour la reproduction de Catégorie 1	≥ 0,1% (Nota 1)	--	--
	≥ 0,3% (Nota 2)		
Toxique pour la reproduction de Catégorie 2	--	≥ 0,1% (Nota 3)	--
		≥ 3,0% (Nota 4)	
ayant des effets sur ou via l'allaitement (catégorie supplémentaire)	--	--	≥ 0,1% (Nota 1)
			≥ 0,3% (Nota 2)

^a Ce système de classification offre un compromis entre les différentes pratiques de communication des dangers appliquées dans les systèmes existants. Le nombre de mélanges concernés devrait être restreint ; les différences se limiteront à la mise en garde sur l'étiquetage et la situation évoluera avec le temps vers une approche plus harmonisée.

NOTA 1: Si un toxique pour la reproduction de la Catégorie 1 ou une substance classée dans la catégorie supplémentaire des effets sur ou via l'allaitement sont présents dans le mélange à une concentration comprise entre 0,1% et 0,3%, les autorités chargées de la réglementation demanderont que des informations soient reportées sur la fiche de données de sécurité du produit. Cependant, l'apposition d'une étiquette porteuse d'une mise en garde sera facultative. Certaines autorités opteront pour cette étiquette si la concentration du composant dans le mélange est comprise entre 0,1% et 0,3%, tandis que d'autres autorités ne l'exigeront pas.

2: Si un toxique pour la reproduction de la Catégorie 1 ou une substance classée dans la catégorie supplémentaire des effets sur ou via l'allaitement sont présents dans le mélange à une concentration ≥ 0,3%, une fiche de données de sécurité ainsi qu'une mise en garde sur l'étiquetage seront généralement requises.

3: Si un toxique pour la reproduction de la Catégorie 2 est présent dans le mélange à une concentration comprise entre 0,1% et 3,0%, les autorités chargées de la réglementation demanderont que des informations soient reportées sur la fiche de données de sécurité du produit. Cependant, l'apposition d'une étiquette porteuse d'une mise en garde sera facultative. Certaines autorités opteront pour cette mise en garde si la concentration du composant dans le mélange est comprise entre 0,1% et 3,0%, tandis que d'autres autorités ne l'exigeront pas.

4: Si un toxique pour la reproduction de la Catégorie 2 est présent dans le mélange à une concentration ≥ 3,0%, une fiche de données de sécurité et une mise en garde sur l'étiquetage seront généralement requises.

3.7.4 Communication du danger

Des considérations générales et particulières concernant les prescriptions d'étiquetage sont énoncées au Chapitre 1.4 «*Communication des dangers: Étiquetage*». L'annexe 2 contient des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. L'annexe 3 donne des exemples de conseils de prudence et de symboles qui peuvent être utilisés s'ils sont acceptés par les autorités compétentes.

Tableau 3.7.2: Éléments d'étiquetage attribués à la toxicité pour la reproduction

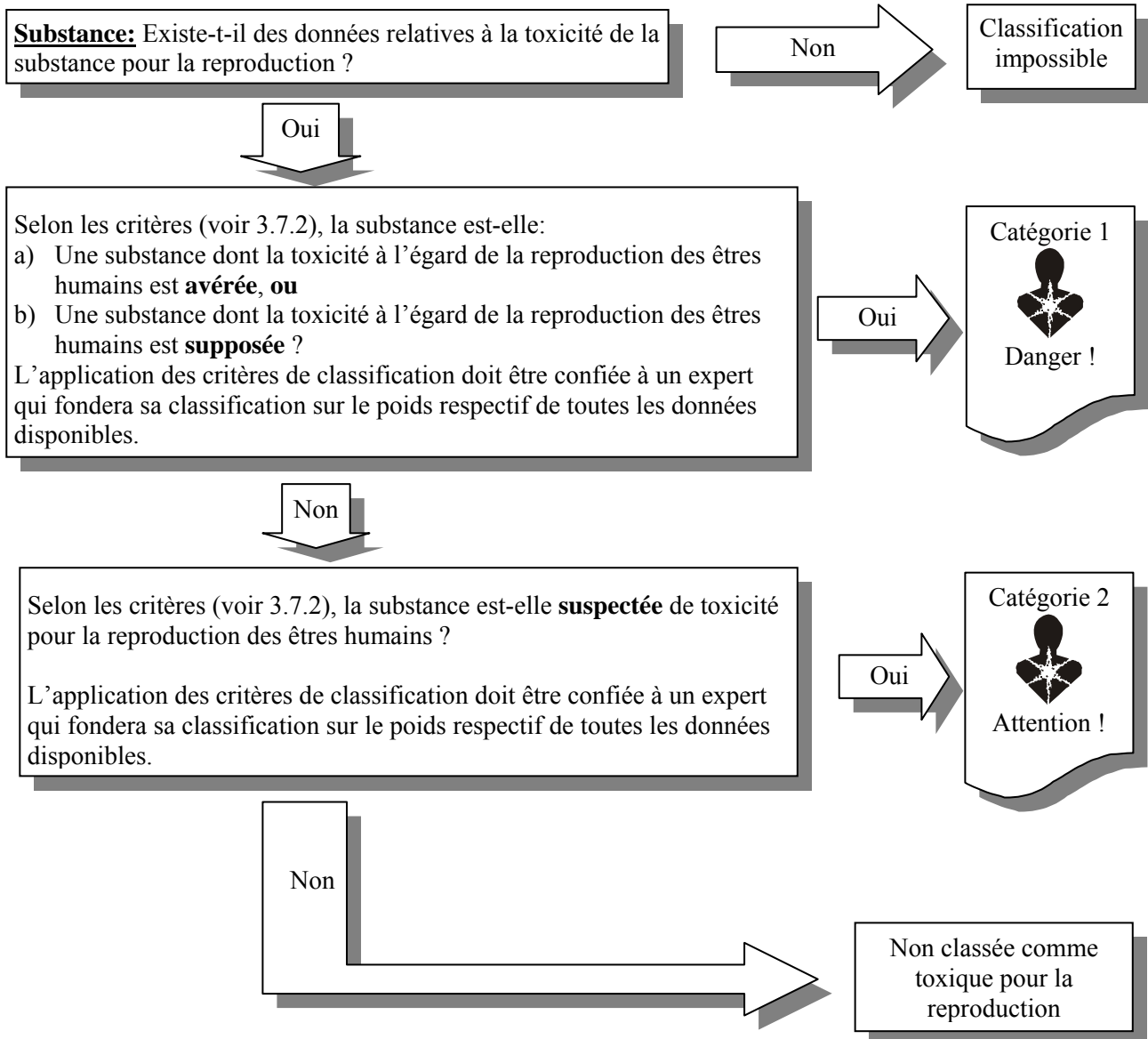
	Catégorie 1A	Catégorie 1B	Catégorie 2	Catégorie supplémentaire pour les effets sur ou via l'allaitement
Symbole	Danger pour la santé	Danger pour la santé	Danger pour la santé	<i>Pas de symbole</i>
Mention d'avertissement	Danger	Danger	Attention	<i>Pas de mention d'avertissement</i>
Mention de danger	Peut nuire à la fertilité ou au fœtus (indiquer l'effet s'il est connu) (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Peut nuire à la fertilité ou au fœtus (indiquer l'effet s'il est connu) (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus (indiquer l'effet s'il est connu) (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel.

3.7.5 Procédure de décision pour la classification

3.7.5.1 Diagramme de décision pour la toxicité pour la reproduction

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système général harmonisé de classification, mais est fournie ici à titre d'aide à la décision. Il est vivement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères de classification avant et durant l'application de cette procédure de décision.

3.7.5.1.1 Diagramme de décision 3.7.1 pour les substances

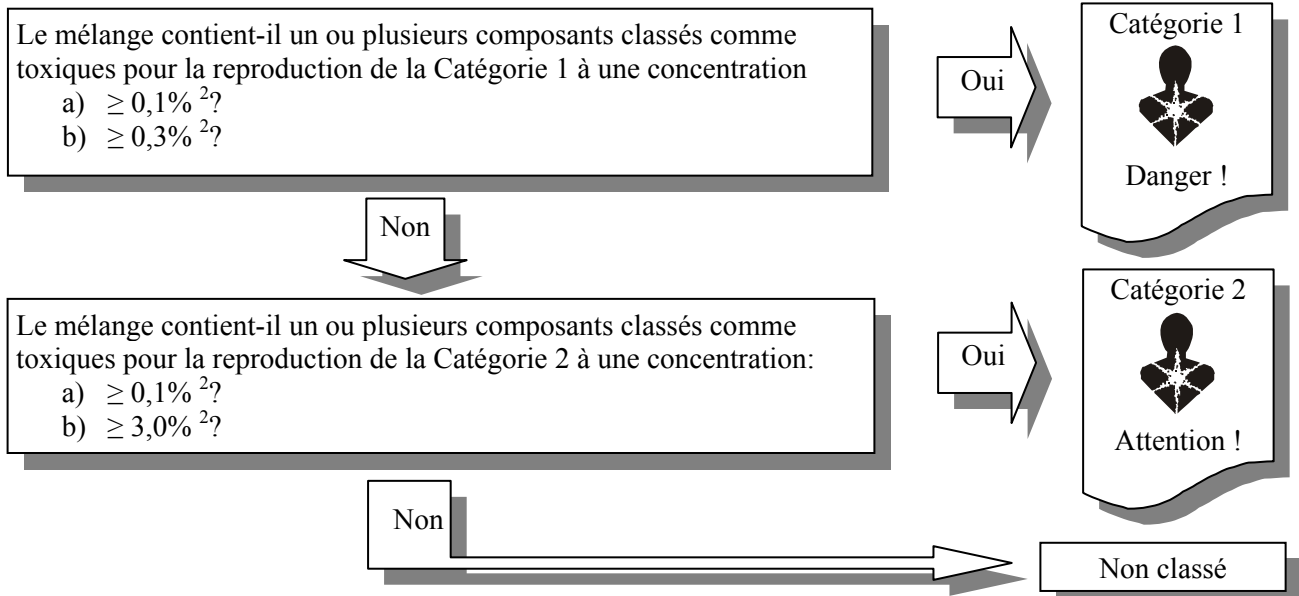


(Continue sur la page suivante)

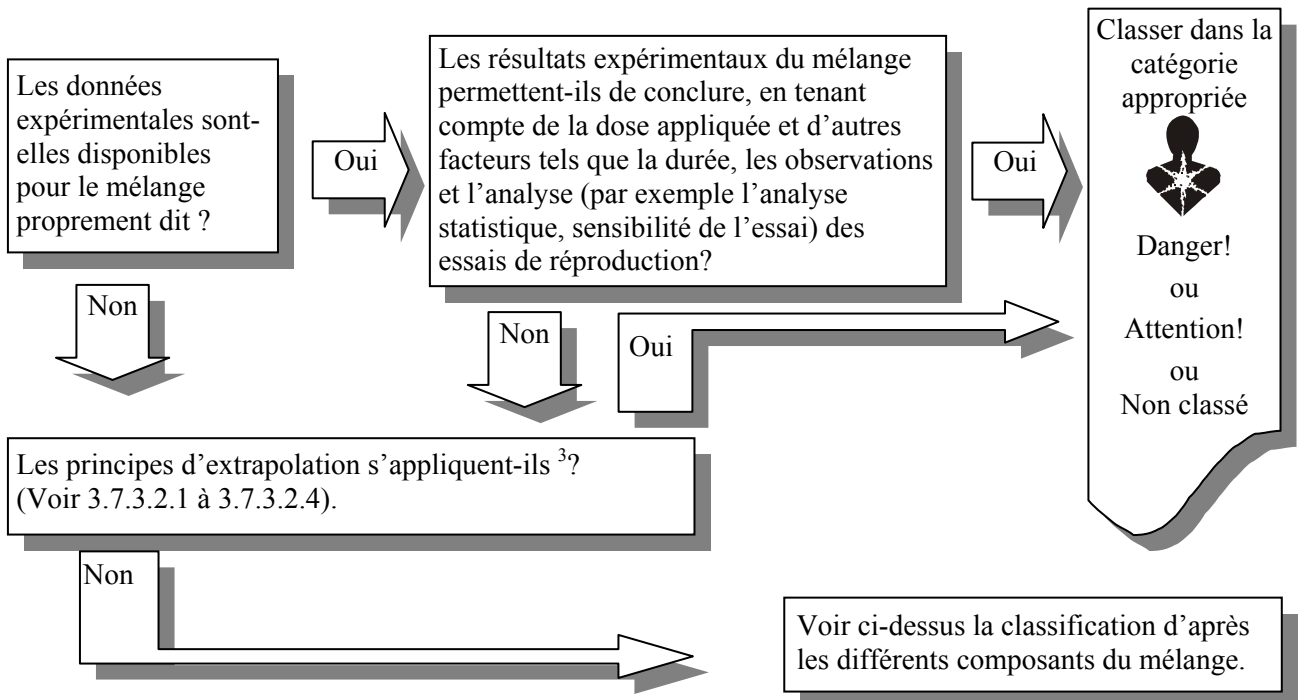
3.7.5.1.2 Diagramme de décision 3.7.2 pour les mélanges

Mélange: La classification des mélanges s'appuiera sur les données expérimentales disponibles relatives aux **différents composants** du mélange et fera appel à des valeurs seuil/limites de concentration pour ces composants-là. Cette classification peut être **modifiée au cas par cas** d'après les données expérimentales concernant le mélange proprement dit ou d'après les principes d'extrapolation. Voir la classification modifiée au cas par cas ci-dessous. Pour plus de détails, se reporter aux critères (voir 3.7.3.1, 3.7.3.2 et 3.7.3.3).

Classification d'après les différents composants du mélange



Classification adaptée au cas par cas



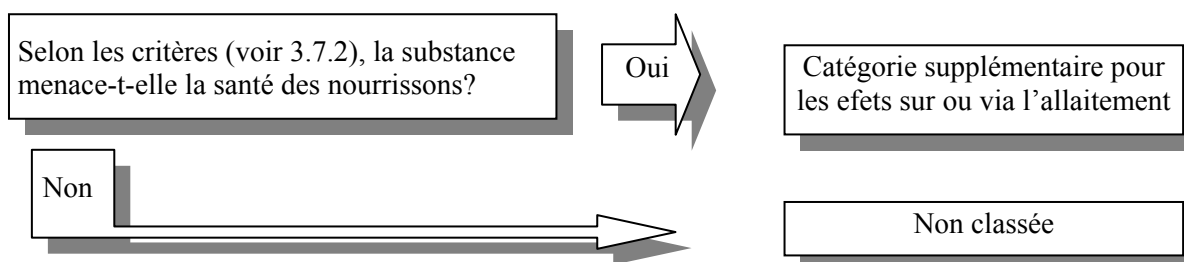
(Continue sur la page suivante)

² Pour des limites de concentrations spécifiques, voir tableau 3.7.1. Voir également chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 "Utilisation des valeurs seuil ou de limites de concentration".

³ Si on utilise des données obtenues sur un autre mélange suivant les principes d'extrapolation, les données sur cet autre mélange doivent avoir conduit à des conclusions ainsi qu'indiqué au 3.7.3.2.

3.7.5.2 Procédure de décision pour les effets sur ou via l'allaitement

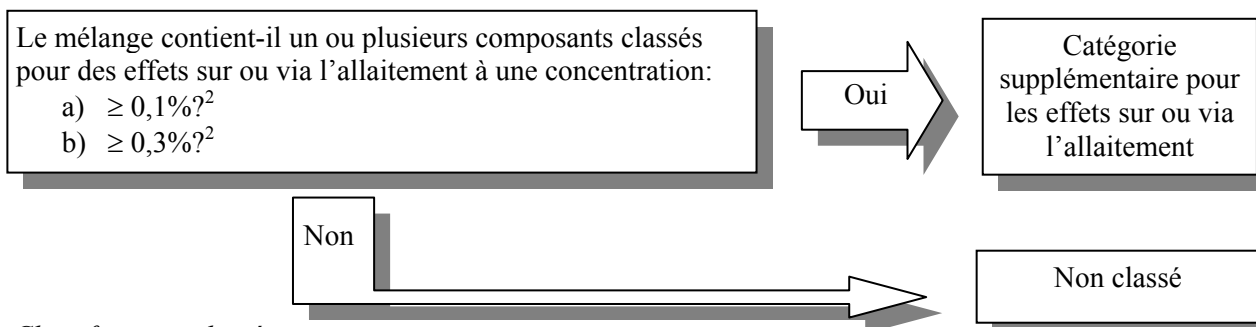
3.7.5.2.1 Diagramme de décision 3.7.3 pour les substances



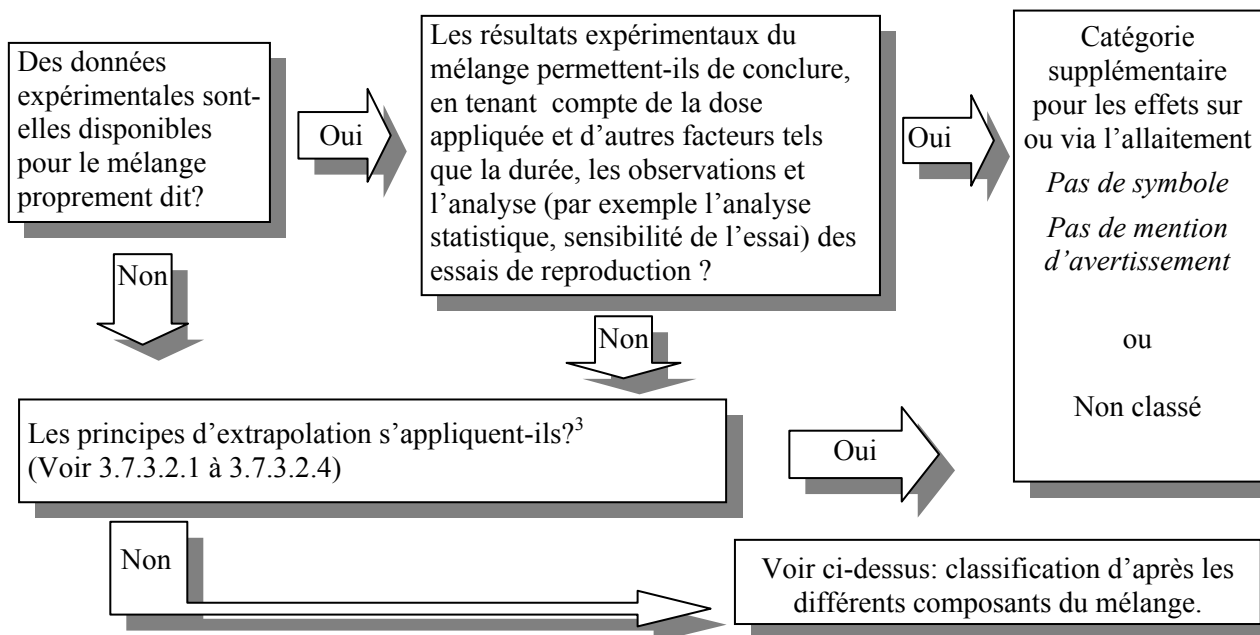
3.7.5.2.2 Diagramme de décision 3.7.4 pour les mélanges

Mélange: la classification des mélanges s'appuiera sur les données expérimentales disponibles relatives aux **différents composants** du mélange et fera appel à des valeurs seuil/limites de concentration pour ces composants-là. La classification peut être **modifiée au cas par cas** d'après les données expérimentales concernant le mélange proprement dit ou d'après les principes d'extrapolation. Voir la classification modifiée au cas par cas ci-dessous. Pour plus de détails, se reporter aux critères (3.7.3.1, 3.7.3.2 et 3.7.3.3).

Classification sur la base des composants individuels du mélange



Classification adaptée au cas par cas



² Pour des limites de concentrations spécifiques, voir tableau 3.7.1. Voir également chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 "Utilisation des valeurs seuil ou de limites de concentration".

³ Si on utilise des données obtenues sur un autre mélange suivant les règles d'extrapolation, les données sur cet autre mélange doivent avoir conduit à des conclusions ainsi qu'indiqué au 3.7.3.2.

CHAPITRE 3.8

TOXICITÉ POUR CERTAINS ORGANES CIBLES EXPOSITION UNIQUE

3.8.1 Définitions et considérations générales

3.8.1.1 Le présent chapitre fournit un système de classification pour les substances et mélanges qui produisent des effets toxiques spécifiques et non létaux, sur certains organes cibles à la suite d'une exposition unique. Il englobe tous les effets marquants susceptibles d'altérer le fonctionnement, qu'ils soient réversibles ou irréversibles, immédiats et/ou retardés et non traités en particulier dans les chapitres 3.1 à 3.7 et 3.10. (Voir aussi 3.8.1.6).

3.8.1.2 Cette classification s'applique aux substances et mélanges considérés comme des toxiques affectant un organe cible et qui, de ce fait, risquent de nuire à la santé des personnes qui y sont exposés.

3.8.1.3 La classification s'appuie sur des données fiables qui montrent qu'une seule exposition à la substance ou au mélange produit un effet toxique constant et identifiable chez les êtres humains ; ou chez des animaux de laboratoire, des changements importants par effet toxicologique qui affectent le fonctionnement ou la morphologie d'un tissu ou d'un organe, ou provoquent de graves altérations de la biochimie ou de l'hématologie de l'organisme, altérations transposables à l'être humain. Les données humaines sont reconnues comme étant la principale source d'indices pour ce type d'effet.

3.8.1.4 L'évaluation tiendra compte non seulement des changements notables concernant un organe ou un système biologique, mais aussi des changements généralisés moins graves s'étendant à plusieurs organes.

3.8.1.5 La toxicité pour un organe cible peut produire ses effets par toutes les voies qui s'appliquent à l'être humain, essentiellement les voies orale et cutanée ou l'inhalation.

3.8.1.6 La toxicité pour des organes cibles résultant d'expositions répétées est classée dans le GHS ainsi que décrit au chapitre 3.9 « *Toxicité pour certains organes cibles – Expositions répétées* » et de ce fait est exclue du présent chapitre. Les autres effets toxiques énumérés ci-dessous sont évalués séparément dans le SGH et ne sont donc pas inclus ici :

- a) toxicité aiguë (chapitre 3.1) ;
- b) corrosion cutanée/irritation cutanée (chapitre 3.2) ;
- c) lésions oculaires graves/irritation oculaire (chapitre 3.3) ;
- d) sensibilisation respiratoire ou cutanée (chapitre 3.4) ;
- e) mutagénicité sur les cellules germinales (chapitre 3.5) ;
- f) cancérogénicité (chapitre 3.6) ;
- g) toxicité pour la reproduction (chapitre 3.7) ; et
- h) toxicité par aspiration (chapitre 3.10).

3.8.1.7 Les critères de classification utilisés dans le présent chapitre sont organisés sous la forme de critères s'appliquant aux substances des Catégories 1 et 2 (voir 3.8.2.1), de critères s'appliquant aux substances de la Catégorie 3 (voir 3.8.2.2) et de critères pour les mélanges (voir 3.8.3). Voir également la figure 3.8.1.

3.8.2 Critères de classification des substances

3.8.2.1 Critères de classification des substances des Catégories 1 et 2

3.8.2.1.1 Les substances sont classées séparément selon que leurs effets sont immédiats ou retardés, par un expert qui tiendra compte de toutes les données disponibles et de leur poids respectif, en s'aidant des valeurs indicatives recommandées (voir 3.8.2.1.9). Les substances sont alors classées dans la Catégorie 1 ou la Catégorie 2, selon la nature et la gravité du ou des effets observés (figure 3.8.1).

Figure 3.8.1: Catégories de danger pour la toxicité pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique

CATÉGORIE 1: Substances ayant produit des effets toxiques notables chez les êtres humains ou dont on peut supposer, d'après des données provenant d'études animales, qu'elles risquent d'être toxiques de façon significative pour les êtres humains, à la suite d'une exposition unique

Le classement d'une substance dans la Catégorie 1 repose sur:

- a) des données fiables et de bonne qualité livrées par des études de cas humains ou des études épidémiologiques ; ou
- b) des études animales appropriées au cours desquelles l'on a observé des effets toxiques significatifs et/ou graves transposables aux êtres humains, résultant d'une exposition à des concentrations généralement faibles. Les doses/concentrations indicatives reproduites plus bas (voir 3.8.2.1.9) sont à utiliser dans l'évaluation fondée sur le poids respectif des données.

CATÉGORIE 2: Substances pour lesquelles des études animales laissent supposer qu'elles risquent de porter préjudice à la santé humaine à la suite d'une exposition unique

Le classement d'une substance dans la Catégorie 2 s'appuie sur des études sur animaux appropriées au cours desquelles l'on a observé des effets toxiques significatifs transposables aux êtres humains, suite à une exposition à des concentrations généralement modérées. Les doses/concentrations indicatives reproduites plus bas (voir 3.8.2.1.9) visent à faciliter la classification.

Dans des cas exceptionnels, le classement d'une substance dans la Catégorie 2 pourra aussi se fonder sur des données humaines (voir 3.8.2.1.9).

CATÉGORIE 3 : Effets passagers sur des organes cibles

Certains effets sur des organes cibles sont provoqués par une substance ou un mélange qui n'obéissent pas aux critères régissant les Catégories 1 ou 2 ci-dessus. Il s'agit d'effets qui altèrent une fonction humaine durant une courte période suivant l'exposition et dont les personnes peuvent se remettre dans un délai raisonnable sans conserver de modification structurelle ou fonctionnelle significative. Cette catégorie n'inclut que les effets narcotiques et l'irritation des voies respiratoires. Certaines substances ou mélanges peuvent être classés spécifiquement pour ces effets, comme indiqué au 3.8.2.2.

NOTA: Pour ces catégories, soit on peut identifier l'organe cible ou le système particulier principalement affecté par la substance classée ; ou bien la substance peut être considérée comme un toxique général. On s'efforcera de déterminer le principal organe ou système (cible) affecté par la toxicité afin de classer les substances en hépato-toxiques, neurotoxiques, etc. Il faudra évaluer soigneusement les données et, si possible, ne pas retenir les effets secondaires, par exemple une substance hépato-toxique peut produire des effets secondaires sur les systèmes nerveux ou gastro-intestinal.

3.8.2.1.2 La voie d'exposition par laquelle la substance classée produit des dommages doit être identifiée.

3.8.2.1.3 La classification est confiée à un expert qui s'appuiera sur le poids respectif de toutes les données disponibles et tiendra compte des valeurs indicatives exposées plus bas.

3.8.2.1.4 L'évaluation des effets de toxicité pour un organe cible qui nécessitent une classification se fondera sur le poids respectif de toutes les données disponibles sur des incidents concernant des êtres humains, des études épidémiologiques et des études menées sur des animaux de laboratoire.

3.8.2.1.5 Les informations nécessaires à l'évaluation de la toxicité pour un organe cible proviennent de cas d'expositions uniques sur des êtres humains, par exemple une exposition à domicile, sur un lieu de travail ou dans l'environnement, ou d'études sur animaux. Les études conduites sur des rats ou des souris dont on tire habituellement ces informations sont des études de toxicité aiguë pouvant comporter des observations cliniques et des examens macroscopiques et microscopiques détaillés qui permettent d'identifier les effets toxiques sur les tissus ou les organes cibles. Les résultats d'études de toxicité aiguë pratiquées sur d'autres espèces peuvent aussi livrer des informations pertinentes.

3.8.2.1.6 Dans des cas exceptionnels, que seul un expert pourra trancher, certaines substances pour lesquelles il existe des données indiquant une toxicité pour un organe cible chez l'être humain devront être rangées dans la Catégorie 2: a) lorsque les données humaines n'étaient pas suffisamment la classification dans la Catégorie 1 ; et/ou b) en raison de la nature et de la gravité des effets. La dose ou la concentration auxquelles sont exposés les êtres humains ne doivent pas intervenir dans la classification et toutes les données disponibles provenant d'études animales doivent concorder avec une classification dans la Catégorie 2. En d'autres termes, s'il existe aussi des données animales sur la substance qui justifient une classification dans la Catégorie 1, la substance doit être classée dans la Catégorie 1.

3.8.2.1.7 *Effets à prendre en compte dans la classification pour les Catégories 1 et 2*

3.8.2.1.7.1 Sont à prendre en compte les données montrant une association entre une exposition unique à la substance et un effet toxique constant et identifiable.

3.8.2.1.7.2 Il est admis que les informations sur des expériences ou des incidents concernant des êtres humains sont généralement limitées aux conséquences néfastes sur la santé et comportent souvent des incertitudes quant aux conditions d'exposition ; de plus, elles n'apportent pas toujours la précision scientifique qu'offrent des études sur animaux de laboratoire bien conduites.

3.8.2.1.7.3 Les résultats d'études pertinentes sur animaux sont susceptibles de fournir beaucoup plus de détails, grâce aux observations cliniques et aux examens pathologiques macroscopiques et microscopiques – lesquels peuvent souvent révéler des dangers qui ne mettent pas nécessairement la vie en péril, mais risquent d'engendrer des troubles fonctionnels. Par conséquent, la classification doit s'appuyer sur tous les résultats disponibles tenant compte de leur pertinence à l'égard de la santé humaine. Voici quelques exemples d'effets toxiques pertinents chez les êtres humains et/ou les animaux:

- a) Morbidité résultant d'une seule exposition ;
- b) Changements fonctionnels significatifs ne pouvant être considérés comme passagers, affectant le système respiratoire, les systèmes nerveux central ou périphérique, d'autres organes ou d'autres systèmes organiques, notamment des signes de dépression du système nerveux central et des effets sur les sens (par exemple la vue, l'ouïe et l'odorat) ;
- c) Tout changement indésirable constant et notable révélé par la biochimie clinique, l'hématologie ou l'analyse des urines ;
- d) Atteintes sévères des organes observables à l'autopsie et/ou constatées ou confirmées ultérieurement au cours de l'examen microscopique ;

- e) Nécrose multifocale ou diffuse, fibrose ou formation de granulomes dans des organes vitaux capables de se régénérer ;
- f) Changements morphologiques potentiellement réversibles, mais qui s'accompagnent d'un dysfonctionnement marqué des organes clairement démontré ;
- g) Signes attestant une mort cellulaire étendue (y compris une dégénération cellulaire et une diminution du nombre de cellules) dans des organes vitaux incapables de se régénérer.

3.8.2.1.8 *Effets à ne pas prendre en compte dans la classification pour les Catégories 1 et 2*

Il est entendu que certains effets ne justifient pas la classification. Voici quelques exemples de ces effets s'exerçant chez l'être humain ou l'animal:

- a) Observations cliniques ou petites modifications du poids corporel, de la prise d'eau ou de l'absorption de nourriture pouvant revêtir une certaine importance toxicologique, mais n'indiquant pas en soi une toxicité «significative» ;
- b) Petits changements révélés par la biochimie clinique, l'hématologie ou l'examen des urines et/ou effets passagers, si ces changements ou effets sont douteux ou d'une importance toxicologique minimale ;
- c) Modification du poids des organes ne s'accompagnant pas de signes de dysfonctionnement des organes ;
- d) Réactions d'adaptation jugées sans rapport avec la toxicologie ;
- e) Mécanismes de toxicité induits par la substance mais propres à une espèce, ce qui signifie qu'il a été démontré avec une certitude raisonnable qu'ils ne s'appliquent pas à l'être humain.

3.8.2.1.9 *Valeurs indicatives fournies pour faciliter la classification d'après les résultats provenant d'études menées sur des animaux de laboratoire pour les Catégories 1 et 2*

3.8.2.1.9.1 Afin de faciliter la décision de classer ou non une substance et dans quelle catégorie (Catégorie 1 ou 2), le tableau suivant mentionne des doses et concentrations indicatives à examiner parallèlement à la dose/concentration qui s'est avérée produire des effets notables sur la santé. La raison principale pour laquelle nous proposons ces valeurs indicatives est que tous les produits chimiques sont potentiellement toxiques et qu'il convient d'établir une dose ou concentration raisonnable au-delà de laquelle on reconnaît un degré d'effet toxique.

3.8.2.1.9.2 Aussi, lorsque les études animales font apparaître des effets toxiques significatifs, la substance devrait être classée ; l'examen de la dose ou de la concentration à laquelle ces effets ont été observés, à la lumière des valeurs indicatives proposées, peut fournir des informations utiles sur la nécessité de classer la substance (puisque les effets toxiques résultent de la ou des propriétés dangereuses et également de la dose ou de la concentration).

3.8.2.1.9.3 Les intervalles de valeurs indicatives proposés pour une exposition unique ayant entraîné un effet toxique non léthal important s'appliquent aux essais de toxicité aiguë, comme indiqué au tableau 3.8.1.

Tableau 3.8.1: Intervalles de valeurs indicatives pour des expositions à dose unique^a

Voie d'exposition	Unités	Intervalles de valeurs indicatives		
		Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
Orale (rat)	mg/kg de poids corporel	$C \leq 300$	$2000 \geq C > 300$	Les valeurs indicatives ne s'appliquent pas ^b
Cutanée (rat ou lapin)	mg/kg de poids corporel	$C \leq 1000$	$2000 \geq C > 1000$	
Inhalation d'un gaz (rat)	ppmV/4h	$C \leq 2500$	$20000 \geq C > 2500$	
Inhalation de vapeur (rat)	mg/l/4h	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$	
Inhalation de poussière/brouillard/fumées (rat)	mg/l/4h	$C \leq 1,0$	$5,0 \geq C > 1,0$	

^a Les valeurs et intervalles mentionnés dans le tableau 3.8.1 ne le sont qu'à titre indicatif. Ils sont à inclure dans la démarche fondée sur le poids respectif des données et visent à faciliter les décisions sur la classification. Il ne faut pas les prendre comme des valeurs/intervalles de démarcation strictes.

^b Aucune valeur indicative n'est fournie, étant donné que cette classification s'appuie essentiellement sur des données humaines. Des données animales peuvent être incluses dans l'évaluation du poids respectif des différentes données.

3.8.2.1.9.4 Il est donc possible qu'un profil de toxicité donné se manifeste à une dose/concentration (C) inférieure à la valeur indicative, par exemple $C < 2000$ mg/kg de poids corporel par voie orale, mais qu'on décide de ne pas classer la substance en raison de la nature de l'effet. À l'inverse, il peut arriver que des études animales fassent ressortir un profil de toxicité particulier à une concentration supérieure ou égale à la valeur indicative, par exemple $C \geq 2000$ mg/kg de poids corporel par voie orale, et que d'autres sources, par exemple d'autres études à dose unique ou des cas humains, fournissent des informations supplémentaires qui amènent les experts à décider, à la lumière du poids respectif des données, qu'il est plus prudent de classer la substance.

3.8.2.1.10 Autres considérations

3.8.2.1.10.1 Lorsqu'une substance n'est caractérisée que par des données issues d'études animales (ce qui est habituel pour les nouvelles substances, mais vrai également pour de nombreuses substances existantes), les valeurs indicatives de dose/concentration, notamment, contribueront à la pondération des données intervenant dans le cadre de la classification.

3.8.2.1.10.2 Lorsqu'il existe des données humaines bien étayées montrant qu'un effet toxique spécifique pour un organe cible est attribuable sans équivoque à une exposition unique à une substance, la substance peut être classée. Les données humaines positives priment sur les données animales, indépendamment de la dose probable. Donc, si une substance n'est pas classée parce que la toxicité pour un organe cible observée a été jugée non transposable aux êtres humains ou négligeable pour ces derniers et que paraissent ultérieurement d'autres données relatives à des incidents touchant des êtres humains qui montrent un effet toxique pour un organe cible, la substance doit être classée.

3.8.2.1.10.3 Une substance dont la toxicité spécifique pour un organe cible n'a pas été testée pourra, dans certains cas appropriés, être classée s'il existe des données se rapportant à une relation structure-activité validée permettant à un expert de pratiquer une extrapolation à partir d'un analogue de structure déjà classé et si cette extrapolation est solidement étayée par d'autres facteurs importants tels que la formation de métabolites communs significatifs.

3.8.2.1.10.4 Il est entendu qu'une concentration de vapeur saturée peut être utilisée par certains systèmes réglementaires pour fournir une protection spécifique complémentaire pour la santé et la sécurité.

3.8.2.2 *Substances de la Catégorie 3*

3.8.2.2.1 *Critères pour l'irritation des voies respiratoires*

Les critères définissant la Catégorie 3 pour ce qui est de l'irritation des voies respiratoires sont :

- a) Effets irritants sur le système respiratoire (caractérisés par une rougeur locale, un oedème, du prurit et/ou des douleurs) qui altèrent le fonctionnement de ce système et s'accompagnent de symptômes tels que la toux, une douleur, l'étouffement et des difficultés respiratoires. Il est entendu que cette évaluation s'appuie essentiellement sur des données humaines ;
- b) Les observations humaines subjectives peuvent être étayées par des mesures objectives montrant clairement l'irritation des voies respiratoires (par exemple, des réactions électrophysiologiques, des biomarqueurs d'inflammation dans des liquides de lavage nasal ou broncho-alvéolaire) ;
- c) Les symptômes notés chez les êtres humains doivent aussi être représentatifs de ceux qui seraient observés sur une population exposée plutôt que de correspondre à une réaction idiosyncrasique isolée qui ne se produirait que chez des personnes présentant une hypersensibilité des voies respiratoires. Les rapports ambigus mentionnant simplement « irritation » doivent être exclus car ce terme est employé couramment pour décrire toutes sortes de sensations : une odeur, un goût désagréable, un picotement et une sécheresse, qui n'entrent pas dans la définition de ce critère ;
- d) Il n'existe pas à l'heure actuelle d'essais validés sur animaux qui étudient spécifiquement l'irritation des voies respiratoires, mais des informations utiles peuvent être tirées d'essais de toxicité par inhalation à exposition unique ou répétée. À titre d'exemple, les études sur animaux peuvent fournir des données utiles sur des signes cliniques de toxicité (dyspnée, rhinite, etc.) et d'histopathologie (par exemple, hyperémie, oedème, inflammation minime, épaississement de la couche muqueuse) réversibles et susceptibles de refléter les symptômes cliniques caractéristiques décrits ci-dessus. Ces études sur animaux peuvent être utilisées dans l'évaluation du poids respectif des données ;
- e) Cette classification spéciale n'est à utiliser qu'en l'absence d'effets organiques plus graves, notamment sur le système respiratoire.

3.8.2.2.2 *Critères pour les effets narcotiques*

Les critères définissant la Catégorie 3 pour ce qui est des effets narcotiques sont :

- a) Dépression du système nerveux central recouvrant des effets narcotiques chez l'être humain tels que la somnolence, la narcose, une diminution de la vigilance, la perte de réflexes, le manque de coordination et le vertige. Ces effets peuvent aussi se manifester sous la forme de violents maux de tête ou de nausées et entraîner des troubles du jugement, des vertiges, de l'irritabilité, de la fatigue, des troubles de la mémoire, un affaiblissement de la perception, de la coordination et du temps de réaction ou une somnolence ;
- b) Les effets narcotiques observés chez les animaux d'expérience peuvent inclure la léthargie, le manque de réflexe coordonné de redressement, une narcose et de l'ataxie. Si ces effets ne sont pas passagers, il faut envisager de les classer dans les Catégories 1 ou 2.

3.8.3 Critères de classification des mélanges

3.8.3.1 Les mélanges sont classés selon les mêmes critères que les substances ou suivant les principes décrits ci-après. À l'instar des substances, les mélanges peuvent être classés en raison de leur toxicité pour un organe cible à la suite d'une seule exposition, d'expositions répétées ou des deux.

3.8.3.2 *Classification des mélanges lorsqu'il existe des données pour le mélange comme tel*

Lorsqu'il existe des données fiables et de bonne qualité sur les mélanges provenant d'expériences humaines ou d'études appropriées sur animaux, conformément aux critères décrits pour les substances, le mélange peut être classé moyennant une évaluation du poids respectif de ces données. En évaluant les données sur les mélanges, on veillera attentivement à ce que la dose, la durée, l'observation ou l'analyse ne rendent pas les résultats peu concluants.

3.8.3.3 *Classification des mélanges lorsqu'il n'existe pas de données pour le mélange comme tel: principes d'extrapolation*

3.8.3.3.1 Si la toxicité pour un organe cible du mélange n'a pas été testée, mais qu'il existe suffisamment de données autant sur les composants individuels que sur des mélanges similaires pour caractériser convenablement les dangers du mélange, ces données peuvent être utilisées selon les principes d'extrapolation exposés ci-après. De cette façon, le processus de classification utilise au maximum les données disponibles afin de caractériser les dangers du mélange sans recourir à des essais supplémentaires sur animaux.

3.8.3.3.2 *Dilution*

Si un mélange testé est dilué avec un diluant classé dans une catégorie de toxicité égale ou inférieure à celle du composant original le moins toxique et qui n'est pas supposé influencer sur la toxicité des autres composants, le nouveau mélange dilué peut être classé comme équivalent au mélange initial testé.

3.8.3.3.3 *Variation entre les lots*

La toxicité d'un lot testé de production d'un mélange peut être considérée comme substantiellement équivalente à celle d'un autre lot non testé du même produit commercial, lorsqu'il est produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf si l'on a une raison de croire qu'il existe une variation importante dans sa composition ayant pu modifier la toxicité du lot non testé. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.8.3.3.4 *Concentration des mélanges hautement toxiques*

Si l'on accroît la concentration d'un composant toxique d'un mélange testé de Catégorie 1, le mélange concentré résultant doit être classé dans la Catégorie 1, sans essais supplémentaires.

3.8.3.3.5 *Interpolation au sein d'une catégorie de toxicité*

Dans le cas de trois mélanges (A, B et C) de composants identiques, où les mélanges A et B ont été testés et sont dans la même catégorie de toxicité et où le mélange C non testé contient les mêmes composants toxicologiquement actifs que les mélanges A et B mais à des concentrations comprises entre celles de ces composants dans les mélanges A et B, on considère que le mélange C appartient à la même catégorie de toxicité que A et B.

3.8.3.3.6 *Mélanges fortement semblables*

Soit:

- a) Deux mélanges: i) A + B ;
ii) C + B ;
- b) La concentration du composant B est pratiquement identique dans les deux mélanges ;
- c) La concentration du composant A dans le mélange i) est égale à celle du composant C dans le mélange ii) ;
- d) Les données relatives à la toxicité de A et de C sont disponibles et largement équivalentes, autrement dit, ces deux substances appartiennent à la même catégorie de danger et ne devraient pas affecter la toxicité de B.

Si le mélange i) ou ii) est déjà classé d'après des données expérimentales, l'autre mélange peut être classé dans la même catégorie de danger.

3.8.3.3.7 *Aérosols*

3.8.3.3.7.1 Un mélange sous forme d'aérosol peut être classé dans la même catégorie de danger que le mélange des composants soumis à essai sans gaz propulsant, pourvu que ce dernier n'altère pas les propriétés corrosives ou irritantes du mélange lors de la vaporisation. La classification des mélanges aérosolisés du point de vue de la toxicité par inhalation doit s'effectuer à part.

3.8.3.4 *Classification des mélanges lorsqu'il existe des données pour tous les composants ou seulement pour certains d'entre eux*

3.8.3.4.1 S'il n'existe pas de données fiables ou de données expérimentales concernant le mélange lui-même et que les principes d'extrapolation ne peuvent s'appliquer à la classification, alors la classification du mélange se fonde sur celle des composants. Dans ce cas, le mélange sera classé comme toxique pour un organe cible (l'organe étant spécifié), à la suite d'une exposition unique, d'expositions répétées ou des deux s'il renferme au moins un composant classé comme toxique systémique ou toxique pour un organe cible de la Catégorie 1 ou 2 à une concentration supérieure ou égale à la valeur seuil/limite de concentration appropriée mentionnée au tableau 3.8.2 pour les Catégories 1 et 2.

Tableau 3.8.2: Valeurs seuil/limites de concentration des composants d'un mélange classés comme toxiques pour certains organes cibles qui déterminent la classification du mélange en Catégorie 1 ou 2^a

Composant classé comme:	Valeurs seuil/limites de concentration déterminant la classification du mélange comme:	
	Catégorie 1	Catégorie 2
Toxique pour certains organes cibles : Catégorie 1	≥ 1,0% (nota 1)	1,0 ≤ composant < 10% (nota 3)
	≥ 10% (nota 2)	
Toxique pour certains organes cibles : Catégorie 2		≥ 1,0% (nota 4)
		≥ 10% (nota 5)

^a Ce système de classification offre un compromis entre les différentes pratiques de communication des dangers appliquées par les systèmes existants. Le nombre de mélanges concernés devrait être restreint ; les différences se limiteront à la mise en garde sur l'étiquetage et la situation évoluera avec le temps vers une approche plus harmonisée.

NOTA 1: Si un toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 1 est présent dans le mélange à une concentration comprise entre 1,0% et 10%, les autorités chargées de la réglementation demanderont que des informations soient portées sur la fiche de données de sécurité du produit. Cependant, l'apposition

d'une mise en garde sur l'étiquetage sera facultative. Certaines autorités opteront pour une mise en garde sur l'étiquetage si la concentration du composant dans le mélange est comprise entre 1,0% et 10%, tandis que d'autres ne l'exigeront pas.

2: Si la concentration d'un toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 1 dans le mélange est $\geq 10\%$, une fiche de données de sécurité et une mise en garde sur l'étiquetage seront généralement requises.

3: Si la concentration d'un toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 1 dans le mélange est comprise entre 1,0% et 10%, certaines autorités classent ce mélange comme toxique pour un organe cible de la Catégorie 2, tandis que d'autres autorités ne le font pas.

4: Si un toxique systémique ou toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 2 est présent dans le mélange à une concentration comprise entre 1,0% et 10%, les autorités chargées de la réglementation demanderont que des informations soient portées sur la fiche de données de sécurité du produit. Cependant, l'apposition d'une mise en garde sur l'étiquetage sera facultative. Certaines autorités opteront pour une mise en garde sur l'étiquetage si la concentration du composant dans le mélange est comprise entre 1,0% et 10%, tandis que d'autres ne l'exigeront pas.

5: Si la concentration d'un toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 2 dans le mélange est $\geq 10\%$, une fiche de données de sécurité et une mise en garde sur l'étiquetage seront généralement requises.

3.8.3.4.2 Ces valeurs seuil et les classifications qui en découlent devraient être appliquées de la même façon et avec pertinence aux substances toxiques pour les organes cibles, que cette toxicité s'exprime à la suite de l'application d'une dose unique ou à la suite de doses répétées.

3.8.3.4.3 Les mélanges devraient être classés séparément selon que la toxicité est à dose unique et/ou à doses répétées.

3.8.3.4.4 En présence d'une combinaison de toxiques affectant plus d'un système organique, il faudra surveiller attentivement les interactions synergiques ou stimulatrices, car certaines substances peuvent être toxiques pour un organe cible à une concentration $< 1\%$ si le mélange renferme d'autres composants connus pour stimuler cet effet toxique.

3.8.3.4.5 L'extrapolation des données de toxicité d'un mélange contenant un ou plusieurs composants de la Catégorie 3 doit être faite avec prudence. Une valeur seuil de 20% a été suggérée. Il faut cependant reconnaître que cette valeur seuil peut être supérieure ou inférieure en fonction de la nature des composants de la Catégorie 3 et tenir compte du fait que certains effets tels que l'irritation des voies respiratoires peuvent ne pas se déclencher en dessous d'une certaine concentration, tandis que d'autres effets tels que les effets narcotiques peuvent apparaître en dessous de ce seuil de 20%. Cette valeur seuil doit être arrêtée par un expert. Les effets d'irritation des voies respiratoires et les effets narcotiques doivent être évalués séparément conformément aux critères indiqués au 3.8.2.2. Lorsqu'il s'agit du classement de mélanges du point de vue de ces dangers, la contribution de chaque composant devrait être considérée comme additive, sauf preuve du contraire.

3.8.4 Communication du danger

3.8.4.1 Des considérations générales et particulières concernant les prescriptions d'étiquetage sont énoncées au Chapitre 1.4 «*Communication des dangers: Étiquetage*». L'annexe 2 contient des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. L'annexe 3 donne des exemples de conseils de prudence et de symboles qui peuvent être utilisés s'ils sont acceptés par les autorités compétentes.

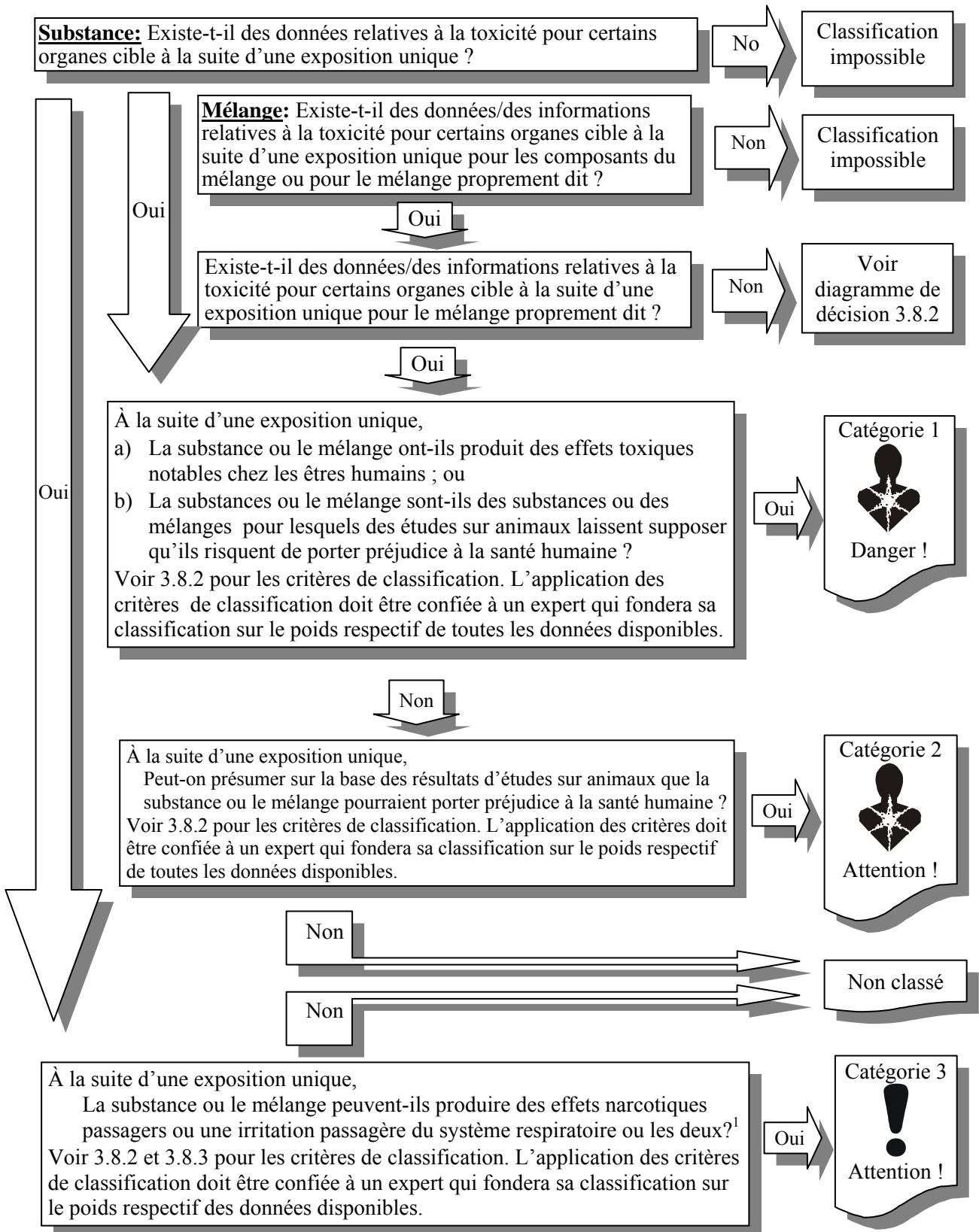
Tableau 3.8.3: Éléments d'étiquetage pour la toxicité pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique

	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
Symbole	Danger pour la santé	Danger pour la santé	Point d'exclamation
Mention d'avertissement	Danger	Attention	Attention
Mention de danger	Risque avéré d'effets graves pour les organes (ou indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus) (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Risque présumé d'effets graves pour les organes (ou indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus) (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Peut irriter les voies respiratoires ou peut provoquer somnolence et des vertiges

3.8.5 Procédure de décision pour la classification de la toxicité pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système général harmonisé de classification, mais est fournie ici à titre d'aide à la décision. Il est vivement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères de classification avant et durant l'application de cette procédure de décision.

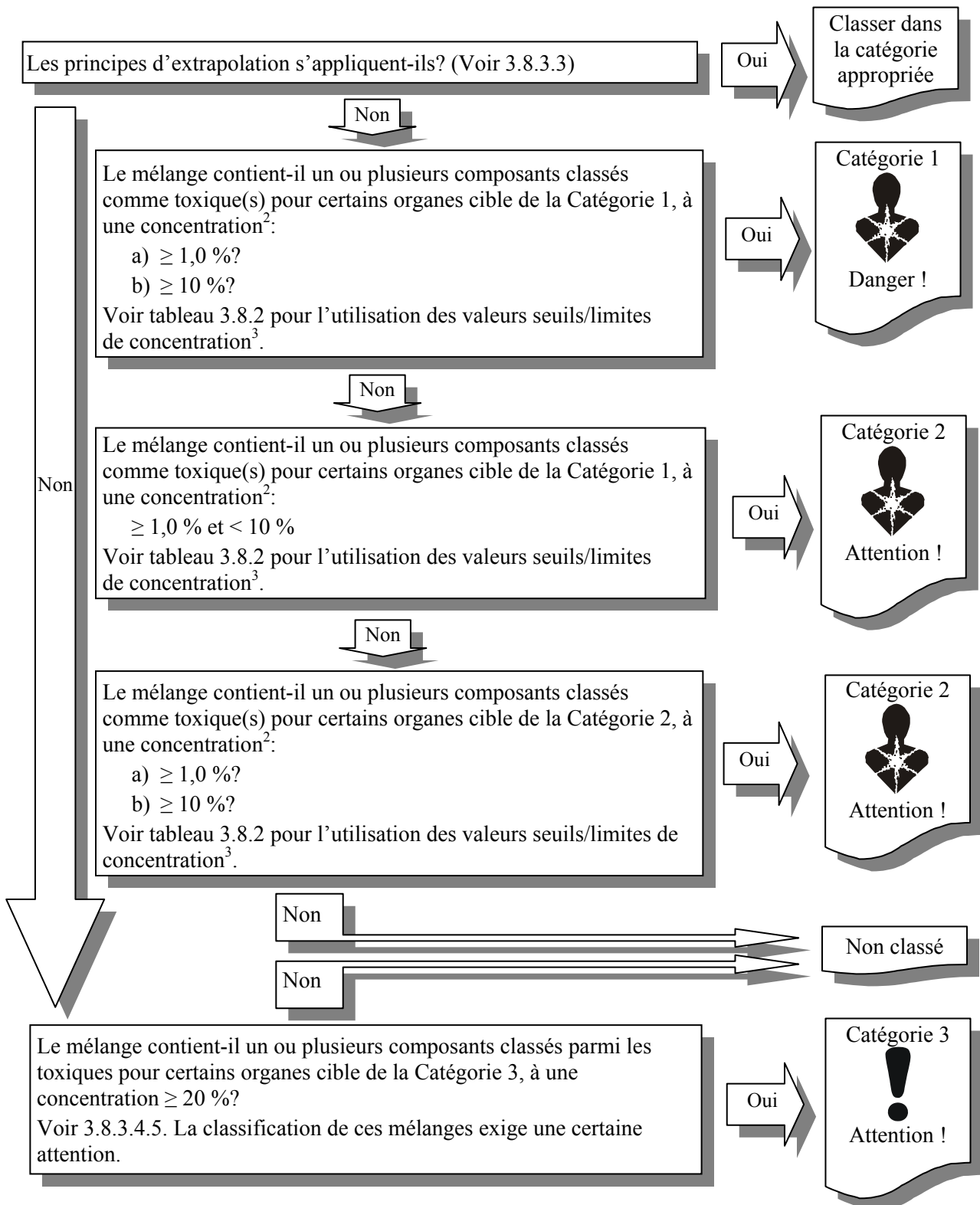
3.8.5.1 *Diagramme de décision 3.8.1*



(Continue sur la page suivante)

¹ La classification dans la Catégorie 3 n'est à utiliser que lorsque la classification dans la Catégorie 1 ou 2 (s'appuyant sur des effets sur le système respiratoire ou des effets narcotiques plus graves qui ne sont pas passagers) n'est pas justifiée. Voir 3.8.2.2.1 e) (effets sur le système respiratoire) et 3.8.2.2.2 b) (effets narcotiques).

3.8.5.2 *Diagramme de décision 3.8.2*



² Voir 3.8.2. Voir également chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 "Utilisation des valeurs seuil ou de limites de concentration".

³ Voir 3.8.3.4 et tableau 3.8.2 pour des explications et indications.

CHAPITRE 3.9

TOXICITÉ POUR CERTAINS ORGANES CIBLES EXPOSITIONS RÉPÉTÉES

3.9.1 Définitions et considérations générales

3.9.1.1 Le présent chapitre entend fournir un système de classification pour les substances et mélanges qui produisent des effets toxiques, spécifiques et non létaux, sur des organes cibles à la suite d'expositions répétées. Il englobe tous les effets marquants susceptibles d'altérer le fonctionnement, qu'ils soient réversibles ou irréversibles, immédiats et/ou retardés.

3.9.1.2 Cette classification s'applique aux substances et mélanges considérés comme des toxiques affectant un organe cible et qui, de ce fait, risquent de nuire à la santé des êtres humains qui y sont exposés.

3.9.1.3 La classification s'appuie sur des données fiables qui montrent que plusieurs expositions à la substance ou au mélange produisent un effet toxique constant et identifiable chez les êtres humains ou chez des animaux de laboratoire, des changements toxicologiques importants qui affectent le fonctionnement ou la morphologie d'un tissu ou d'un organe, ou de graves altérations de la biochimie ou de l'hématologie de l'organisme, altérations qui s'appliquent à la santé humaine. Les données humaines sont reconnues comme étant la principale source d'indices pour ce type d'effet.

3.9.1.4 L'évaluation tiendra compte non seulement des changements notables concernant un organe ou un système biologique, mais aussi des changements généralisés moins graves s'étendant à plusieurs organes.

3.9.1.5 La toxicité pour un organe cible peut produire ses effets par toutes les voies d'exposition qui s'appliquent à l'être humain, essentiellement par voies orale ou cutanée et par inhalation.

3.9.1.6 Les effets toxiques non létaux observés à la suite d'une exposition unique étant classés dans le SGH, ainsi que le décrit le chapitre 3.8 « *Toxicité pour certains organes cibles – Exposition unique* » ils sont donc exclus du présent chapitre. D'autres effets toxiques spécifiques, tels que la toxicité aiguë, les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire, la corrosion et l'irritation cutanées, la sensibilisation cutanée ou respiratoire, la cancérogénicité, la mutagénicité sur les cellules germinales, la toxicité pour la reproduction et la toxicité par aspiration, aussi évalués séparément dans le SGH, ne sont pas inclus ici.

3.9.2 Critères de classification des substances

3.9.2.1 Les substances sont classées en fonction de leur toxicité pour un organe cible par un expert qui prendra en considération le poids respectif de toutes les données disponibles, en s'aidant des valeurs indicatives recommandées qui tiennent compte de la durée de l'exposition et de la dose/concentration produisant le ou les effets (voir 3.9.2.9). Les substances sont alors classées dans l'une des deux catégories de ce type de toxicité, selon la nature et la gravité du ou des effets observés.

Figure 3.9.1: Catégories pour la toxicité pour certains organes cibles à la suite d'expositions répétées

<p>CATÉGORIE 1: Substances ayant produit des effets toxiques notables chez les êtres humains ou dont on peut supposer, d'après des données provenant d'études sur des animaux, qu'elles risquent d'être <u>toxiques de façon significative</u> pour les êtres humains à la suite d'expositions répétées.</p> <p>Le classement d'une substance dans la Catégorie 1 repose sur:</p> <ul style="list-style-type: none">a) des données fiables et de bonne qualité obtenues par des études de cas humains ou des études épidémiologiques ; oub) des études animales appropriées au cours desquelles l'on a observé des effets toxiques significatifs et/ou graves transposables aux êtres humains, résultant d'une exposition à des concentrations généralement faibles. Les doses/concentrations indicatives reproduites plus bas (voir 3.9.2.9) sont à utiliser dans l'évaluation fondée sur le poids respectif des données.
<p>CATÉGORIE 2: Substances pour lesquelles des études sur animaux permettent de supposer qu'elles risquent de <u>porter préjudice à la santé humaine</u> à la suite d'expositions répétées.</p> <p>Le classement d'une substance dans la Catégorie 2 s'appuie sur des études animales appropriées au cours desquelles l'on a observé des effets toxiques significatifs transposables aux êtres humains, résultant d'une exposition à des concentrations généralement modérées. Les doses/concentrations indicatives reproduites plus bas (voir 3.9.2.9) visent à faciliter la classification.</p> <p>Dans des cas exceptionnels, la classification d'une substance dans la Catégorie 2 pourra aussi se fonder sur des données humaines (voir 3.9.2.6).</p> <p><i>NOTA: Pour les deux catégories ci-dessus, soit on peut identifier l'organe/système cible particulier principalement affecté par la substance classée, ou bien la substance peut être considérée comme un toxique systémique général. On s'efforcera de déterminer le principal organe/système cible affecté par la toxicité afin de classer les substances en hépatotoxiques, neurotoxiques, etc. Il faudra évaluer soigneusement les données et, si possible, ne pas prendre en compte les effets secondaires, par exemple un hépatotoxique peut produire des effets secondaires sur les systèmes nerveux ou gastro-intestinal.</i></p>

3.9.2.2 La voie d'exposition par laquelle la substance classée produit des dommages devrait être identifiée.

3.9.2.3 La classification est confiée à un expert qui s'appuiera sur le poids respectif de toutes les données disponibles et tiendra compte des valeurs indicatives exposées plus bas.

3.9.2.4 L'évaluation des effets de toxicité pour un organe cible qui nécessitent une classification se fondera sur le poids respectif de toutes les données disponibles fournies par des incidents concernant des êtres humains, l'épidémiologie et des études menées sur des animaux de laboratoire. Pour ce faire, on exploitera la masse considérable de données de toxicologie industrielle accumulées au fil des années. L'évaluation doit s'appuyer sur toutes les données existantes, notamment les études publiées ayant fait l'objet d'un examen par des pairs et d'autres données acceptables par les autorités chargées de la réglementation.

3.9.2.5 Les informations requises pour évaluer la toxicité pour un organe cible proviennent de cas d'expositions répétées sur des êtres humains, par exemple une exposition à domicile, sur un lieu de travail ou dans l'environnement, ou d'études sur des animaux de laboratoire. Les études conduites sur des rats ou des souris dont on tire habituellement ces informations sont des études de 28 jours, 90 jours ou sur toute la durée de la vie (jusqu'à 2 ans) comportant des analyses hématologiques et clinicochimiques et des examens macroscopiques et microscopiques détaillés qui permettent d'identifier les effets toxiques sur les tissus ou les organes cibles. Les résultats d'études à doses répétées pratiquées sur d'autres espèces peuvent aussi être utilisés. Les études d'exposition à long terme, par exemple des études du pouvoir cancérigène, de neurotoxicité et de toxicité pour la reproduction peuvent aussi livrer des indices de toxicité pour un organe cible susceptibles d'être pris en compte dans l'évaluation conduisant à la classification.

3.9.2.6 Dans des cas exceptionnels, que seul un expert pourra trancher, certaines substances pour lesquelles il existe des données indiquant une toxicité pour certains organes cibles chez l'être humain pourront être classées dans la Catégorie 2: a) lorsque les données humaines n'étaient pas suffisamment une classification dans la Catégorie 1 ; et/ou b) en raison de la nature et de la gravité des effets. La dose ou la concentration auxquelles sont exposés les êtres humains ne doivent pas intervenir dans la classification et toutes les données disponibles provenant d'études animales doivent concorder avec une classification dans la Catégorie 2. En d'autres termes, s'il existe aussi des données animales sur la substance qui justifient une classification dans la Catégorie 1, la substance doit être classée dans la Catégorie 1.

3.9.2.7 Effets à prendre en compte dans la classification

3.9.2.7.1 Des données fiables montrant une association entre des expositions répétées à la substance et un effet toxique constant et identifiable sont des éléments importants pour justifier une classification.

3.9.2.7.2 Il est entendu que les informations sur des expériences ou des incidents touchant des êtres humains sont généralement limitées aux conséquences néfastes sur la santé et comportent souvent des incertitudes quant aux conditions d'exposition ; de plus, elles n'apportent pas toujours la précision scientifique qu'offrent les études sur animaux de laboratoire bien conduites.

3.9.2.7.3 Les résultats d'études pertinentes sur animaux peuvent fournir beaucoup plus de détails, grâce aux observations cliniques, à l'hématologie, à la chimie clinique et aux examens pathologiques macroscopiques et microscopiques – lesquels peuvent souvent révéler des dangers qui ne mettent pas nécessairement la vie en péril, mais sont susceptibles d'engendrer des troubles fonctionnels. Par conséquent, la classification doit s'appuyer sur tous les résultats disponibles et leur pertinence à l'égard de la santé humaine. Voici quelques exemples d'effets toxiques pertinents se manifestant chez les êtres humains ou les animaux:

- a) Morbidité ou mort résultant d'expositions répétées ou d'une exposition à long terme. Des expositions répétées, même à des doses/concentrations relativement faibles, peuvent entraîner une morbidité ou la mort par bioaccumulation de la substance ou de ses métabolites, ou par un dépassement de la capacité de détoxification du fait des expositions répétées ;
- b) Changements fonctionnels significatifs affectant les systèmes nerveux central ou périphérique ou d'autres systèmes organiques, notamment des signes de dépression du système nerveux central et des effets sur les sens (par exemple la vue, l'ouïe et l'odorat) ;
- c) Tout changement indésirable constant et notable révélé par la biochimie clinique, l'hématologie ou l'analyse des urines ;
- d) Atteintes importantes des organes observables à l'autopsie et/ou constatées ou confirmées ultérieurement au cours de l'examen microscopique ;
- e) Nécrose multifocale ou diffuse, fibrose ou formation de granulomes dans des organes vitaux capables de se régénérer ;

- f) Changements morphologiques potentiellement réversibles, mais s'accompagnant d'un dysfonctionnement marqué des organes clairement démontré (par exemple modification marquée de la charge graisseuse du foie) ;
- g) Signes attestant une mort cellulaire étendue (y compris une dégénérescence cellulaire et une diminution du nombre de cellules) dans des organes vitaux incapables de se régénérer.

3.9.2.8 Effets à ne pas prendre en compte dans la classification

Il est entendu que certains effets ne justifient pas la classification. Voici quelques exemples de ces effets s'exerçant chez l'être humain ou l'animal:

- a) Observations cliniques ou petites modifications du poids corporel, de la prise d'eau ou de l'absorption de nourriture pouvant revêtir une certaine importance toxicologique, mais n'indiquant pas en soi une toxicité «significative» ;
- b) Petits changements révélés par la biochimie clinique, l'hématologie ou l'examen des urines et/ou effets passagers, si ces changements ou effets sont douteux ou d'une importance toxicologique minimale ;
- c) Modification du poids des organes ne s'accompagnant pas de signes de dysfonctionnement des organes ;
- d) Réactions d'adaptation jugées sans rapport avec la toxicologie ;
- e) Mécanismes de toxicité induits par la substance mais propres à une espèce, ce qui signifie qu'il a été démontré avec une certitude raisonnable qu'ils ne s'appliquent pas à la santé humaine.

3.9.2.9 Valeurs indicatives fournies pour faciliter la classification d'après les résultats provenant d'études menées sur des animaux de laboratoire

3.9.2.9.1 Dans les études menées sur animaux, l'observation des seuls effets, sans référence à la durée de l'exposition expérimentale ni à la dose/concentration, néglige un concept fondamental en toxicologie, à savoir que toutes les substances sont potentiellement toxiques et que la toxicité est déterminée par la dose/concentration et la durée de l'exposition. La plupart des lignes directrices pour les essais sur animaux mentionnent une limite supérieure de dose.

3.9.2.9.2 Afin de faciliter la décision de classer ou non une substance et dans quelle catégorie (Catégorie 1 ou 2), le tableau 3.9.1 mentionne des doses et concentrations indicatives à examiner parallèlement à la dose/concentration qui s'est avérée produire des effets notables sur la santé. La raison principale pour laquelle nous proposons ces valeurs indicatives est que tous les produits chimiques sont potentiellement toxiques et qu'il convient d'établir une dose ou concentration raisonnable au-delà de laquelle on reconnaît un degré d'effet toxique. Aussi les études à doses répétées conduites sur des animaux sont-elles conçues pour induire une toxicité à la dose la plus élevée afin d'optimiser l'objectif de l'essai – c'est ainsi que la plupart des études provoqueront un certain effet toxique au moins à cette dose maximale. Il s'agit donc de décider non seulement des effets, mais aussi de la dose/concentration à laquelle ils ont été produits et de leur pertinence à l'égard de l'être humain.

3.9.2.9.3 Aussi, lorsque les études animales font apparaître des effets toxiques significatifs, la substance devrait être classée ; l'examen de la durée de l'exposition expérimentale et de la dose ou de la concentration à laquelle ces effets ont été observés, à la lumière des valeurs indicatives proposées, peut fournir des informations utiles sur la nécessité de classer la substance (puisque les effets toxiques résultent de la ou des propriétés dangereuses, de la durée de l'exposition et également de la dose ou de la concentration).

3.9.2.9.4 La simple décision de classer ou non une substance peut être influencée par les valeurs indicatives de dose ou de concentration auxquelles ou en dessous desquelles on a observé un effet toxique sensible.

3.9.2.9.5 Les valeurs indicatives proposées se réfèrent essentiellement aux effets constatés dans une étude de toxicité classique de 90 jours conduite sur des rats. Elles peuvent servir de base à l'extrapolation de valeurs indicatives équivalentes pour des études de toxicité plus ou moins longues, l'extrapolation de la dose et de la durée d'exposition s'effectuant suivant la règle de Haber pour l'inhalation selon laquelle, en gros, la dose opérante est directement proportionnelle à la concentration et à la durée de l'exposition. L'évaluation est à mener au cas par cas ; par exemple pour une étude de 28 jours, les valeurs indicatives en dessous desquelles un effet est observé seraient multipliées par trois.

3.9.2.9.6 En conséquence, une classification dans la Catégorie 1 se justifierait dès lors que des effets toxiques significatifs ont été observés au cours d'une étude de 90 jours à doses répétées conduite sur animaux à ou en dessous des valeurs indicatives (proposées) au tableau 3.9.1.

Tableau 3.9.1: Valeurs indicatives destinées à faciliter la classification dans la Catégorie 1

Voie d'exposition	Unités	Valeurs indicatives (dose/concentration)
Orale (rat)	mg/kg pc/jour	≤ 10
Cutanée (rat ou lapin)	mg/kg pc/jour	≤ 20
Inhalation (rat) gaz	ppmV/6h/jour	≤ 50
Inhalation (rat) vapeur	mg/litre/6h/jour	$\leq 0,2$
Inhalation (rat) poussière/brouillard/fumées	mg/litre/6h/jour	$\leq 0,02$

Note: Dans le tableau ci-dessus, « pc » est pour poids corporel.

3.9.2.9.7 Une classification dans la Catégorie 2 se justifierait dès lors que des effets toxiques significatifs ont été observés au cours d'une étude de 90 jours à doses répétées conduite sur animaux dans l'intervalle de valeurs indicatives (proposées) au tableau 3.9.2.

Tableau 3.9.2: Valeurs indicatives destinées à faciliter la classification dans la Catégorie 2

Voie d'exposition	Unités	Valeurs indicatives (dose/concentration)
Orale (rat)	mg/kg de pc /jour	$10 < C \leq 100$
Cutanée (rat ou lapin)	mg/kg pc/jour	$20 < C \leq 200$
Inhalation (rat) gaz	ppmV/6h/jour	$50 < C \leq 250$
Inhalation (rat) vapeur	mg/litre/6h/jour	$0,2 < C \leq 1,0$
Inhalation (rat) poussière/brouillard/fumées	mg/litre/6h/jour	$0,02 < C \leq 0,2$

Note: Dans le tableau ci-dessus, « pc » est pour poids corporel.

3.9.2.9.8 Les valeurs et intervalles indicatifs mentionnés en 3.9.2.9.6 et 3.9.2.9.7 ne le sont qu'à titre indicatif. Ces valeurs sont à inclure dans la démarche fondée sur le poids respectif des données et visent à faciliter les décisions sur la classification. Il ne faut pas les prendre comme des valeurs de démarcation strictes.

3.9.2.9.9 Il est donc possible qu'un profil de toxicité donné se manifeste dans des études animales à doses répétées à une dose/concentration inférieure à la valeur indicative, par exemple < 100 mg/kg de poids corporel par voie orale, mais qu'on décide de ne pas classer la substance en raison de la nature de l'effet, par exemple une néphrotoxicité observée seulement chez des rats mâles d'une souche particulière connue pour être vulnérable à cet effet. À l'inverse, il peut arriver que des études animales fassent ressortir un profil de toxicité particulier à une concentration supérieure ou égale à la valeur indicative, par exemple ≥ 100 mg/kg

de poids corporel/jour par voie orale, et que d'autres sources, par exemple des études d'administration à long terme ou des cas humains, fournissent des informations supplémentaires qui amènent les experts à décider, à la lumière du poids respectif des données, qu'il est plus prudent de classer la substance.

3.9.2.10 *Autres considérations*

3.9.2.10.1 Lorsqu'une substance n'est caractérisée que par des données issues d'études animales (ce qui est souvent le cas des nouvelles substances, mais vrai également de nombreuses substances existantes), les valeurs indicatives de dose/concentration, notamment, contribueront à la pondération des données intervenant dans le cadre de la classification.

3.9.2.10.2 Lorsqu'il existe des données humaines bien étayées montrant qu'un effet toxique spécifique pour un organe cible est attribuable sans équivoque à des expositions répétées ou à une exposition prolongée à une substance, la substance peut être classée. Les données humaines positives priment sur les données animales, indépendamment de la dose probable. Donc, si une substance n'est pas classée parce qu'aucune toxicité pour un organe cible n'a été observée à ou en dessous de la dose/concentration indicative proposée pour les essais sur animaux et que paraissent ultérieurement d'autres données relatives à des incidents touchant des êtres humains qui montrent un effet toxique spécifique sur un organe cible, la substance doit être classée.

3.9.2.10.3 Une substance dont la toxicité pour un organe cible n'a pas été testée pourra, dans certains cas appropriés, être classée s'il existe des données se rapportant à une relation structure-activité validée permettant à un expert de pratiquer une extrapolation à partir d'un analogue de structure déjà classé et si cette extrapolation est solidement étayée par d'autres facteurs importants tels que la formation de métabolites communs significatifs.

3.9.2.10.4 Il est entendu qu'une concentration de vapeur saturée peut être utilisée par certains systèmes réglementaires pour fournir une protection spécifique complémentaire pour la santé et la sécurité.

3.9.3 Critères de classification des mélanges

3.9.3.1 Les mélanges sont classés selon les mêmes critères que les substances ou suivant les principes décrits ci-après. À l'instar des substances, les mélanges peuvent être classés en raison de leur toxicité pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique, d'expositions répétées ou des deux.

3.9.3.2 *Classification des mélanges lorsqu'il existe des données pour le mélange comme tel*

Lorsqu'il existe des données fiables et de bonne qualité sur les mélanges provenant d'expériences humaines ou d'études appropriées conduites sur des animaux, conformément aux critères décrits pour les substances, le mélange peut être classé moyennant une évaluation du poids respectif de ces données. En évaluant les données sur les mélanges, on veillera attentivement à ce que la dose, la durée, l'observation ou l'analyse ne rendent pas les résultats peu concluants.

3.9.3.3 *Classification des mélanges lorsqu'il n'existe pas de données pour le mélange comme tel: principes d'extrapolation*

3.9.3.3.1 Si la toxicité pour certains organes cibles du mélange n'a pas été testée, mais qu'il existe suffisamment de données autant sur les composants individuels que sur des mélanges similaires pour caractériser convenablement les dangers du mélange, ces données peuvent être utilisées selon les principes d'extrapolation exposés ci-après. De cette façon, le processus de classification utilise au maximum les données disponibles afin de caractériser les dangers du mélange sans recourir à des essais supplémentaires sur animaux.

3.9.3.3.2 *Dilution*

Si un mélange testé est dilué avec un diluant classé dans une catégorie de toxicité égale ou inférieure à celle du composant original le moins toxique et qui n'affecte pas la toxicité des autres composants, le nouveau mélange dilué peut être classé comme équivalent au mélange initial testé.

3.9.3.3.3 *Variation entre les lots*

La toxicité d'un lot testé de production d'un mélange peut être considérée comme substantiellement équivalente à celle d'un autre lot non testé du même produit commercial produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf si l'on a une raison de croire qu'il existe une variation importante dans sa composition ayant pu modifier la toxicité du lot non testé. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.9.3.3.4 *Concentration des mélanges hautement toxiques*

Si l'on accroît la concentration d'un composant toxique d'un mélange testé de Catégorie 1, le mélange concentré résultant doit être classé dans la Catégorie 1, sans essais supplémentaires.

3.9.3.3.5 *Interpolation au sein d'une catégorie de toxicité*

Dans le cas de trois mélanges (A, B et C) de composants identiques, où les mélanges A et B ont été testés et sont dans la même catégorie de toxicité et où le mélange C non testé contient les mêmes composants toxicologiquement actifs que les mélanges A et B mais à des concentrations comprises entre celles de ces composants dans les mélanges A et B, on considère que le mélange C appartient à la même catégorie de toxicité que A et B.

3.9.3.3.6 *Mélanges fortement semblables*

Soit:

- a) Deux mélanges: i) A + B ;
ii) C + B ;
- b) La concentration du composant B est pratiquement identique dans les deux mélanges ;
- c) La concentration du composant A dans le mélange i) est égale à celle du composant C dans le mélange ii) ;
- d) Les données relatives à la toxicité de A et de C sont disponibles et largement équivalentes, autrement dit, ces deux substances appartiennent à la même catégorie de danger et ne devraient pas affecter la toxicité de B.

Si le mélange i) ou ii) est déjà classé d'après des données expérimentales, l'autre mélange peut être classé dans la même catégorie de danger.

3.9.3.3.7 *Aérosols*

Un mélange sous forme d'aérosol peut être classé dans la même catégorie de danger que le mélange des composants soumis à essai sans gaz propulsant, pourvu que ce dernier n'altère pas les propriétés corrosives ou irritantes du mélange lors de la vaporisation. La classification des mélanges aérosolisés du point de vue de la toxicité par inhalation doit s'effectuer à part.

3.9.3.4 Classification des mélanges lorsqu'il existe des données pour tous les composants ou seulement pour certains d'entre eux

3.9.3.4.1 S'il n'existe pas de données fiables ou de résultats expérimentaux concernant le mélange lui-même et que les principes d'extrapolation ne peuvent s'appliquer à la classification, alors la classification du mélange se fonde sur celle des composants. Dans ce cas, le mélange sera classé comme toxique pour certains organes cibles (les organes étant spécifiés), à la suite d'une exposition unique, d'expositions répétées ou des deux s'il contient au moins un composant classé comme toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 1 ou 2 à une concentration supérieure ou égale à la valeur seuil/limite de concentration appropriée mentionnée au tableau 3.9.3 pour les Catégories 1 et 2.

Tableau 3.9.3: Valeurs seuil/limites de concentration des composants d'un mélange classés comme toxiques pour certains organes cibles qui déterminent la classification du mélange ^a

Composant classé comme:	Valeurs seuil/limites de concentration déterminant la classification du mélange comme :	
	Catégorie 1	Catégorie 2
Toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 1	≥ 1,0% (nota 1)	1,0 ≤ < 10% (nota 3)
	≥ 10% (nota 2)	1,0 ≤ composant < 10% (nota 3)
Toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 2	-	≥ 1,0% (nota 4)
	-	≥ 10% (nota 5)

^a Ce système de classification offre un compromis entre les différentes pratiques de communication des dangers appliquées dans les systèmes existants. Le nombre de mélanges concernés devrait être restreint ; les différences se limiteront à la mise en garde sur l'étiquetage et la situation évoluera avec le temps vers une approche plus harmonisée.

NOTA 1: Si un toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 1 est présent dans le mélange à une concentration comprise entre 1,0% et 10%, les autorités chargées de la réglementation demanderont que des informations soient portées sur la fiche de données de sécurité du produit. Cependant, l'apposition d'une mise en garde sur l'étiquetage sera facultative. Certaines autorités opteront pour une mise en garde sur l'étiquetage si la concentration du composant dans le mélange est comprise entre 1,0% et 10%, tandis que d'autres ne l'exigeront pas.

2: Si la concentration d'un toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 1 dans le mélange est ≥ 10%, une fiche de données de sécurité et une mise en garde sur l'étiquetage seront généralement requises.

3: Si la concentration d'un toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 1 dans le mélange est comprise entre 1,0% et 10%, certaines autorités classeront ce mélange comme toxique sur certains organes cibles de la Catégorie 2, tandis que d'autres ne le feront pas.

4: Si un toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 2 est présent dans le mélange à une concentration comprise entre 1,0% et 10%, les autorités chargées de la réglementation demanderont que des informations soient portées sur la fiche de données de sécurité du produit. Cependant, l'apposition d'une mise en garde sur l'étiquetage sera facultative. Certaines autorités opteront pour une mise en garde sur l'étiquetage si la concentration du composant dans le mélange est comprise entre 1,0% et 10%, tandis que d'autres ne l'exigeront pas.

5: Si la concentration d'un toxique pour certains organes cibles de la Catégorie 2 dans le mélange est ≥ 10%, une fiche de données de sécurité et une mise en garde sur l'étiquetage seront généralement requises.

3.9.3.4.2 Ces valeurs seuil et les classifications qui en découlent devraient être appliquées de la même façon et avec pertinence aux substances toxiques pour les organes cibles, que cette toxicité s'exprime avec une dose unique ou à la suite de doses répétées.

3.9.3.4.3 Les mélanges devraient être classés séparément selon que la toxicité est à dose unique et/ou à doses répétées.

3.9.3.4.4 En présence d'une combinaison de toxiques affectant plus d'un système organique, il faudra surveiller attentivement les interactions synergiques ou stimulatrices, car certaines substances peuvent être toxiques pour un organe cible à une concentration <1 % si le mélange renferme d'autres composants connus pour stimuler cet effet toxique.

3.9.4 Communication du danger

Des considérations générales et particulières concernant les prescriptions d'étiquetage sont énoncées au Chapitre 1.4 «*Communication des dangers: Étiquetage*». L'annexe 2 contient des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. L'annexe 3 donne des exemples de conseils de prudence et de symboles qui peuvent être utilisés s'ils sont acceptés par les autorités compétentes.

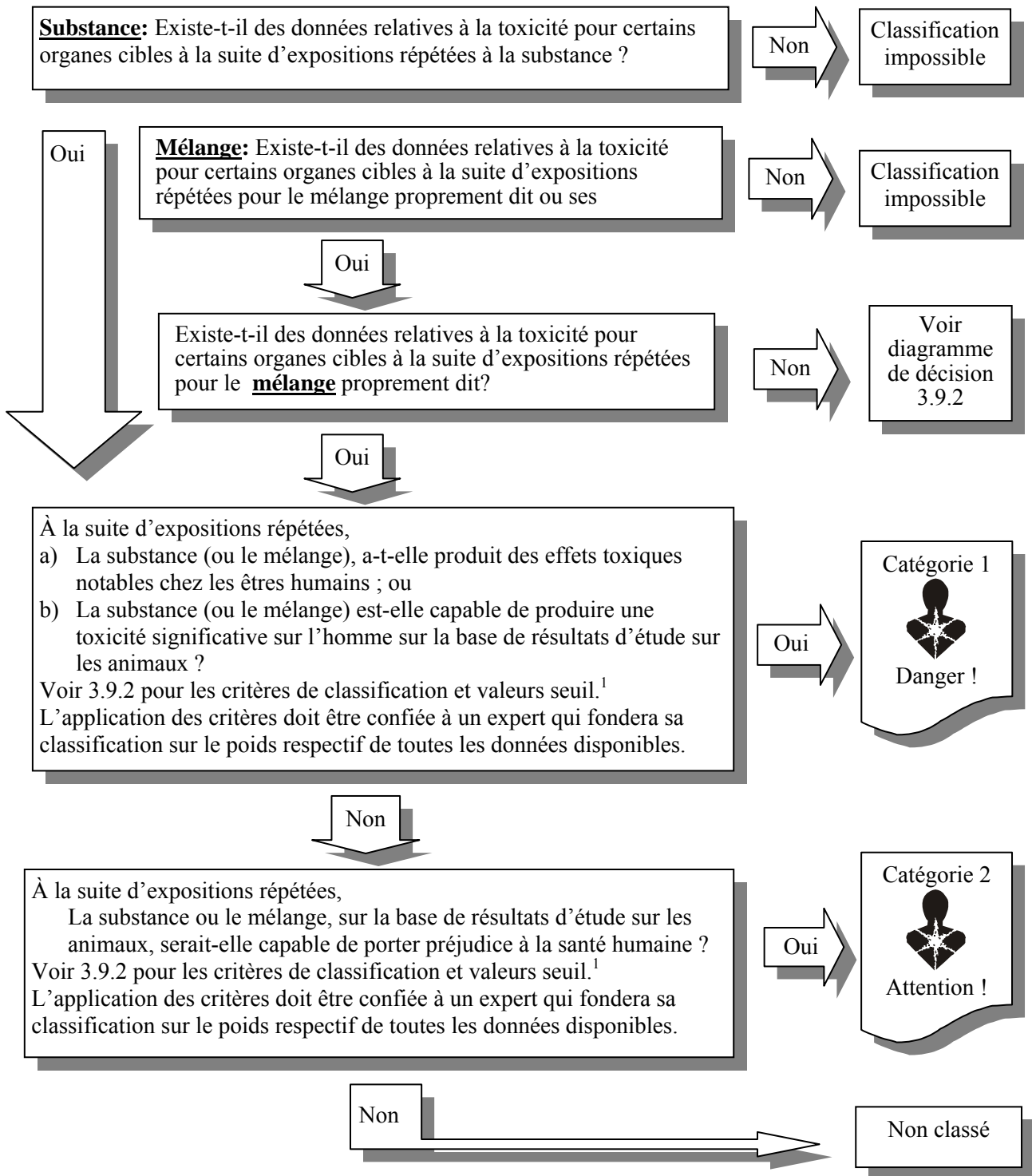
Tableau 3.9.4: Éléments d'étiquetage pour la toxicité pour certains organes cibles suite à des expositions répétées

	Catégorie 1	Catégorie 2
Symbole	Danger pour la santé	Danger pour la santé
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	Risque avéré d'effets graves pour les organes (indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Risque présumé d'effets graves pour les organes (indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)

3.9.5 Procédure de décision pour la classification de la toxicité pour certains organes cibles à la suite d'expositions répétées

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système général harmonisé de classification, mais est fournie ici à titre d'aide à la décision. Il est vivement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères de classification avant et durant l'application de cette procédure de décision.

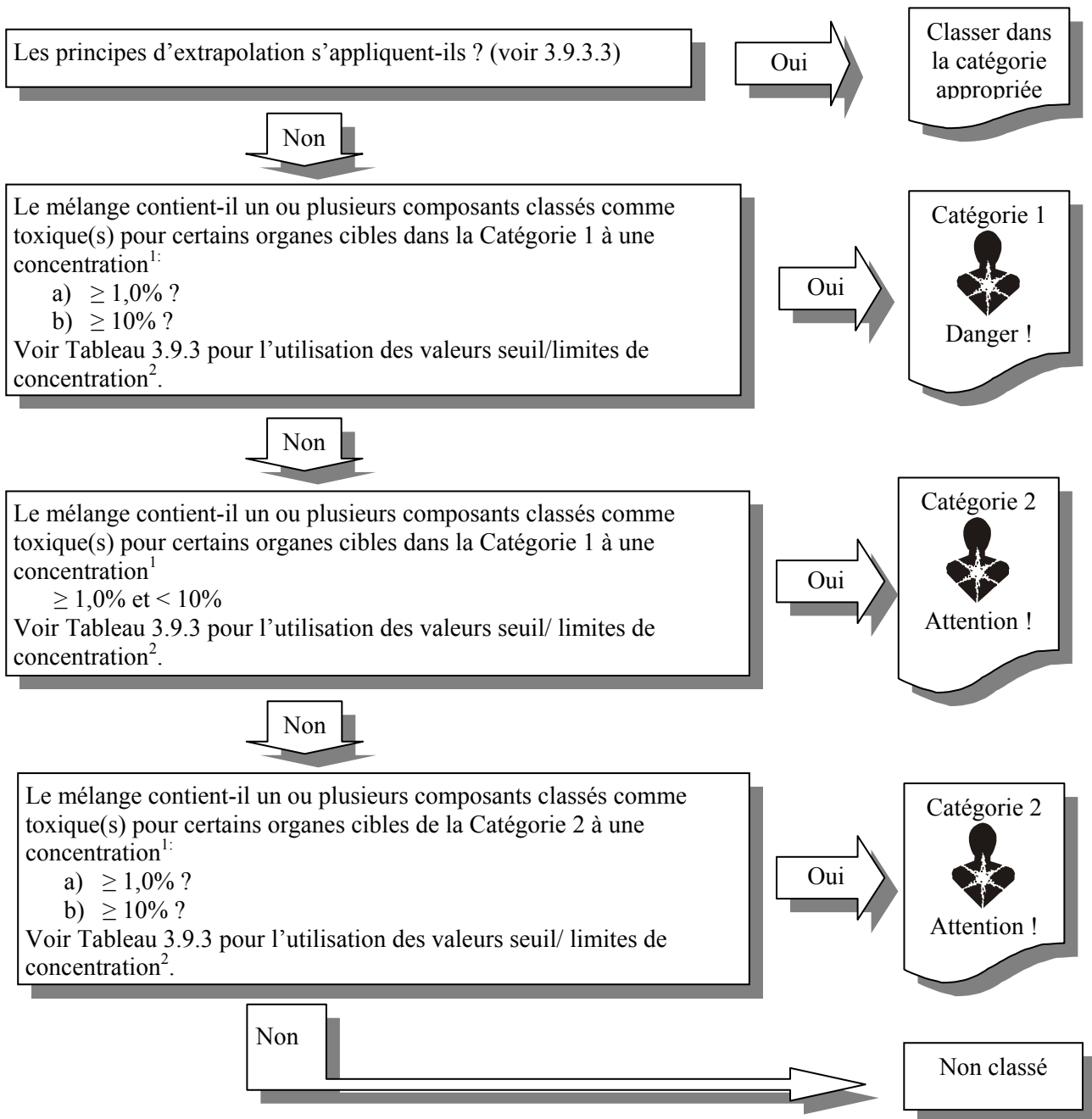
3.9.5.1 *Diagramme de décision 3.9.1*



(Continue sur la page suivante)

¹ Voir 3.9.2 et tableaux 3.9.1 et 3.9.2. Voir également chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 "Utilisation des valeurs seuil ou de limites de concentration".

3.9.5.2 *Diagramme de décision 3.9.2*



¹ Voir 3.9.2 et tableaux 3.9.1 et 3.9.2. Voir également chapitre 1.3, par. 1.3.3.2 "Utilisation des valeurs seuil ou de limites de concentration".

² Voir 3.9.3.4 et 3.9.4 et tableau 3.9.3.

CHAPITRE 3.10

DANGER PAR ASPIRATION

3.10.1 Définitions et considérations générales et particulières

3.10.1.1 L'objet du présent chapitre est d'offrir un moyen de classer les substances ou mélanges susceptibles de présenter un danger de toxicité par aspiration pour l'homme.

3.10.1.2 Le terme *aspiration* désigne l'entrée d'une substance ou d'un mélange liquide ou solide directement par la bouche ou par le nez, ou indirectement par régurgitation, dans la trachée ou les voies respiratoires inférieures.

3.10.1.3 La toxicité par aspiration peut entraîner de graves effets aigus tels que pneumonie chimique, lésions pulmonaires plus ou moins importantes, voire décès consécutif à l'aspiration.

3.10.1.4 L'aspiration commence avec, et dure tout le temps de, l'inspiration pendant laquelle le produit en cause se loge à la jonction des voies respiratoires supérieures et du tube digestif dans la région laryngopharyngée.

3.10.1.5 Une substance ou un mélange peut être aspiré lorsqu'il y a régurgitation après ingestion. Cela peut avoir des conséquences pour l'étiquetage, notamment lorsque pour des raisons de toxicité aiguë, il est envisagé de recommander de « provoquer le vomissement en cas d'ingestion ». Si une substance ou un mélange présente également un danger de toxicité par aspiration, la recommandation de provoquer le vomissement doit être modifiée.

3.10.1.6 Considérations particulières

3.10.1.6.1 L'examen de la documentation médicale sur l'aspiration de produits chimiques révèle que certains hydrocarbures (distillats de pétrole) et certains hydrocarbures chlorés présentent un danger d'aspiration chez l'homme. Le danger d'aspiration des alcools primaires et des cétones n'a été mis en évidence qu'au cours d'études sur des animaux.

3.10.1.6.2 Une méthodologie a été utilisée pour déterminer les dangers d'aspiration chez des animaux, mais elle n'a pas été normalisée. Les résultats positifs d'expérimentations animales ne peuvent servir que d'indications sur l'éventuelle toxicité par aspiration chez l'homme. Les données animales concernant les dangers d'aspiration devront être évaluées avec un soin particulier.

3.10.1.6.3 Les critères de classification se basent sur la viscosité cinématique. La formule ci-après exprime la relation entre la viscosité dynamique et la viscosité cinématique:

$$\frac{\text{viscosité dynamique (mPa}\cdot\text{s)}}{\text{densité (g/cm}^3\text{)}} = \text{viscosité cinématique (mm}^2\text{/s)}$$

3.10.1.6.4 Bien que la définition de l'aspiration au 3.10.1.2 inclue l'entrée de solides dans le système respiratoire, les critères de classification du tableau 3.10.1 b) pour les dangers par aspiration de Catégorie 1 ou 2, sont censés s'appliquer uniquement aux substances et mélanges liquides.

3.10.1.6.5 Classification des produits sous forme d'aérosols et de brouillards

Les produits appliqués sous forme d'aérosols et de brouillards sont généralement distribués dans des flacons pressurisés tels que des atomiseurs ou vaporisateurs à poussoir ou à détente. Le point clé pour classer ces produits est la possibilité, ou non, de formation d'une masse liquide dans la bouche, et donc

d'aspiration. Si les gouttelettes du brouillard ou de l'aérosol sortant du flacon pressurisé sont fines, il ne devrait pas y avoir formation d'une masse liquide. En revanche, si un récipient sous pression diffuse du produit sous forme de jet, il peut y avoir formation d'une masse liquide qui peut alors être aspirée. Généralement, le brouillard produit par les vaporisateurs à pousoir ou à détente est formé de grosses gouttelettes, d'où la possibilité de formation d'une masse liquide, et donc d'aspiration. Lorsque le dispositif de pompage du flacon peut être démonté et qu'il est possible d'en avaler le contenu, une classification doit être envisagée.

3.10.2 Critères de classification des substances

Tableau 3.10.1: Catégories de dangers pour la toxicité par aspiration

Catégories	Critères
Catégorie 1 : Produits chimiques présentant des dangers de toxicité par aspiration avérés pour l'homme ou qui doivent être considérés comme pouvant entraîner un danger de toxicité par aspiration pour l'homme	Une substance est classée dans la Catégorie 1: a) Lorsqu'il existe des données acquises par l'expérience, fiables et de qualité, sur l'homme (voir Nota 1) ; ou b) S'il s'agit d'un hydrocarbure, lorsque sa viscosité cinématique mesurée à 40 °C est $\leq 20,5 \text{ mm}^2/\text{s}$.
Catégorie 2: Produits chimiques préoccupants en raison des présomptions concernant leur toxicité par aspiration pour l'homme	Sont classées dans cette catégorie : D'après les résultats des études existantes effectuées sur les animaux et un jugement d'expert tenant compte de la tension superficielle, de la solubilité dans l'eau, du point d'ébullition, et de la volatilité, les substances autres que celles de la Catégorie 1, dont la viscosité cinématique mesurée à 40 °C est $\leq 14 \text{ mm}^2/\text{s}$ (voir Nota 2).

NOTA 1: Exemples de substances classées dans la Catégorie 1 : certains hydrocarbures, l'huile et l'essence de térébenthine ;

2: Dans ces conditions, certaines autorités pourront inclure dans cette catégorie : les alcools n-primaires comprenant entre 3 et 13 atomes de carbone ; l'alcool isobutylique et les cétones à 13 atomes de carbone au maximum.

3.10.3 Critères de classification des mélanges

3.10.3.1 Classification lorsqu'il existe des données sur le mélange lui-même

Un mélange est classé dans la Catégorie 1 lorsqu'on dispose de données acquises par l'expérience, fiables et de qualité, sur l'homme.

3.10.3.2 Classification des mélanges lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel: principes d'extrapolation

3.10.3.2.1 Lorsque le mélange lui-même n'a pas été testé pour en déterminer la toxicité par aspiration mais qu'il existe suffisamment de données autant sur les composants individuels que sur des mélanges similaires pour caractériser convenablement le danger du mélange, ces données peuvent être utilisées conformément aux principes d'extrapolation suivants. Cette mesure permet d'assurer que le processus de classification utilise au maximum les données disponibles afin de caractériser les dangers du mélange sans recourir à des essais supplémentaires sur animaux.

3.10.3.2.2 *Dilution*

Si un mélange testé est dilué avec un diluant qui ne présente pas de danger de toxicité par aspiration et qui n'est pas supposé influencer sur la toxicité par aspiration des autres composants ou du mélange, le nouveau mélange dilué peut être classé comme équivalent au mélange initial testé. Toutefois, la concentration des composants toxiques par aspiration ne doit pas tomber au dessous de 10%.

3.10.3.2.3 *Variation entre les lots de fabrication*

La toxicité par aspiration d'un lot testé de production d'un mélange peut être considérée comme substantiellement équivalente à celle d'un autre lot de production non testé du même produit commercial lorsqu'il est produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf si l'on a une raison de croire qu'il existe une variation importante ayant pu modifier la toxicité par aspiration, d'après la viscosité ou la concentration du lot non testé. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.10.3.2.4 *Concentration des mélanges hautement toxiques (Catégorie 1)*

Si un mélange testé est classé dans la Catégorie 1, et si la concentration des composants du mélange classés en Catégorie 1 est augmentée, le mélange résultant non testé doit être classé dans la Catégorie 1 sans essais supplémentaires.

3.10.3.2.5 *Interpolation à l'intérieur d'une même catégorie de toxicité*

Dans le cas de trois mélanges (A, B et C) de composants identiques, où les mélanges A et B ont été testés et sont dans la même catégorie de toxicité et où le mélange C non testé contient les mêmes composants toxicologiquement actifs que les mélanges A et B mais à des concentrations comprises entre celles de ces composants dans les mélanges A et B, on considère que le mélange C appartient à la même catégorie de toxicité que A et B.

3.10.3.2.6 *Mélanges fortement semblables*

Soit :

- a) Deux mélanges : i) A + B ;
ii) C + B ;
- b) La concentration du composant B est pratiquement identique dans les deux mélanges ;
- c) La concentration du composant A dans le mélange i) est égale à celle du composant C dans le mélange ii) ;
- d) La toxicité par aspiration de A et de C est pratiquement équivalente, c'est à dire qu'ils appartiennent à la même catégorie de danger et ne devraient pas affecter la toxicité par aspiration de B.

Si le mélange i) ou ii) est déjà classé d'après les critères du tableau 3.10.1, l'autre mélange peut être classé dans la même catégorie de danger.

3.10.3.3 *Classification des mélanges lorsqu'on dispose de données pour tous les composants ou seulement pour certains d'entre eux*

3.10.3.3.1 *Catégorie 1*

3.10.3.3.1.1 Un mélange contenant en tout $\geq 10\%$ d'un ou plusieurs composants classés dans la Catégorie 1 et dont la viscosité cinématique mesurée à 40 °C est $\leq 20,5 \text{ mm}^2/\text{s}$ sera classé en Catégorie 1.

3.10.3.3.1.2 Lorsqu'un mélange se sépare en deux ou plusieurs couches distinctes dont l'une contient $\geq 10\%$ d'un ou plusieurs composants classés dans la Catégorie 1 et dont la viscosité cinématique mesurée à 40 °C est $\leq 20,5 \text{ mm}^2/\text{s}$, ce mélange est classé dans la Catégorie 1.

3.10.3.3.2 *Catégorie 2*

3.10.3.3.2.1 Un mélange, contenant en tout $\geq 10\%$ d'un ou plusieurs composants classés dans la Catégorie 2 et dont la viscosité cinématique mesurée à 40 °C est $\leq 14 \text{ mm}^2/\text{s}$, sera classé en Catégorie 2.

3.10.3.3.2.2 Le classement des mélanges dans cette catégorie requiert un avis d'expert tenant compte de la tension superficielle, de la solubilité dans l'eau, du point d'ébullition, et de la volatilité, en particulier lorsque des substances de la Catégorie 2 sont mélangées avec de l'eau.

3.10.3.3.2.3 Dans le cas où l'on classe un mélange qui se sépare en deux ou plusieurs couches distinctes, dont l'une contient $\geq 10\%$ d'un ou plusieurs composants classés dans la Catégorie 2 et dont la viscosité cinématique mesurée à 40 °C est $\leq 14 \text{ mm}^2/\text{s}$, ce mélange est classé dans la Catégorie 2.

3.10.4 **Communication du danger**

3.10.4.1 Des considérations générales et particulières concernant les prescriptions d'étiquetage sont énoncées dans le Chapitre 1.4 « *Communication des dangers : Étiquetage* ». L'annexe 2 contient des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. L'annexe 3 donne des exemples de conseils de prudence et de symboles qui peuvent être utilisés lorsqu'ils sont acceptés par les autorités compétentes. Le tableau 3.10.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux matières classées, en raison des dangers de toxicité par aspiration qu'elles présentent, dans les Catégories 1 et 2 sur la base des critères énoncés dans le présent chapitre.

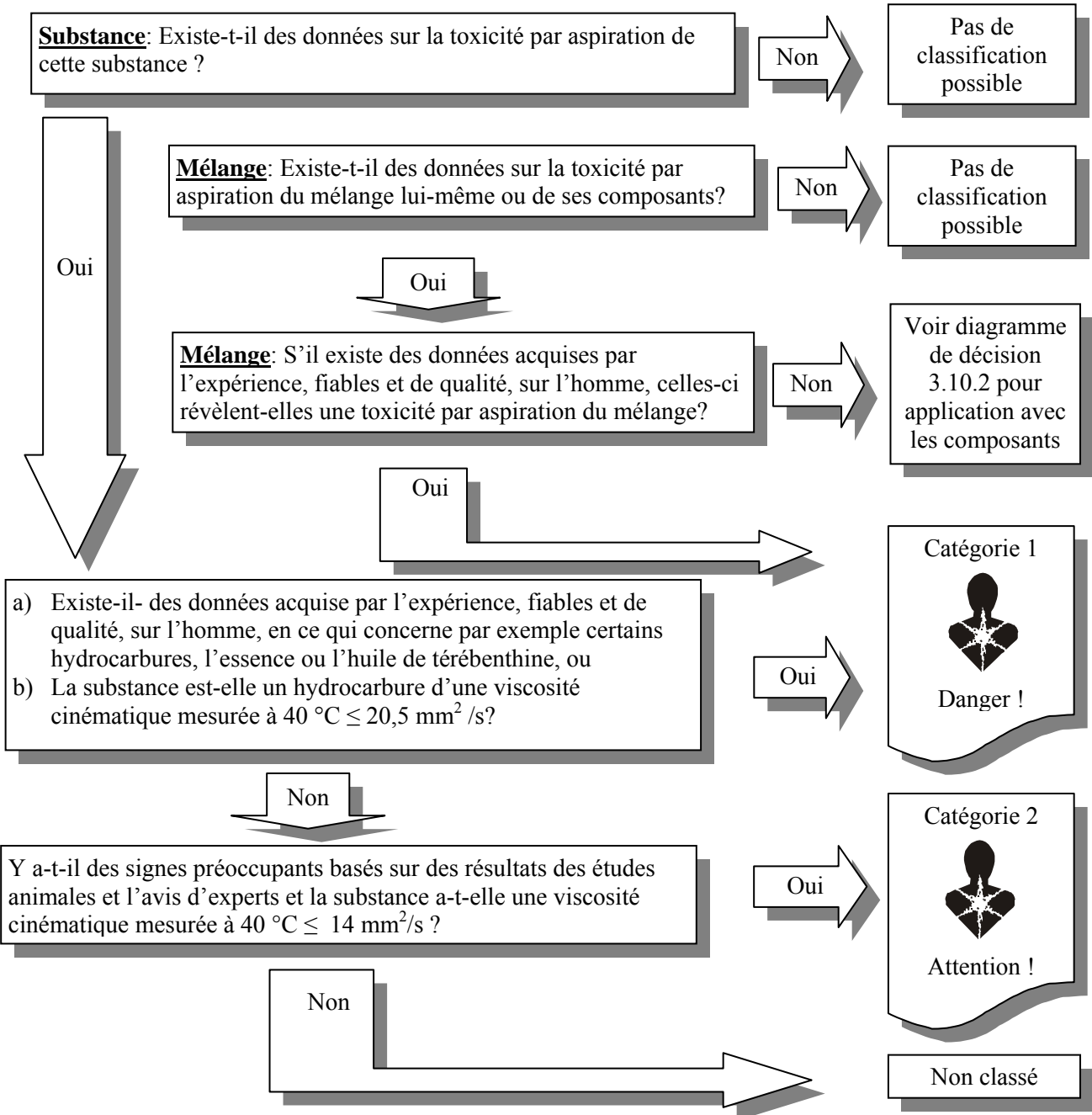
Tableau 3.10.2: Éléments d'étiquetage pour la toxicité par aspiration

	Catégorie 1	Catégorie 2
Symbole	Danger pour la santé	Danger pour la santé
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention du danger	Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires	Peut être nocif en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires

3.10.5 Procédure de décision

La procédure de décision exposée ci-après ne fait pas partie du système général de classification harmonisé, mais est fournie ici à titre d'aide à la décision. Il est vivement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères de classification avant et durant l'application de cette procédure de décision.

3.10.5.1 Diagramme de décision 3.10.1



3.10.5.2 *Diagramme de décision 3.10.2*

