



Secrétariat

Distr.
GÉNÉRALE

ST/SG/AC.10/C.4/2002/16/Add.3
22 octobre 2002

FRANÇAIS
Original: ANGLAIS

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

**Sous-Comité d'experts du système général harmonisé
de classification et d'étiquetage des produits chimiques**
(quatrième session 9-11 décembre 2002,
point 2 de l'ordre du jour)

**SYSTÈME GÉNÉRAL HARMONISÉ DE CLASSEMENT ET
D'ÉTIQUETAGE DES PRODUITS CHIMIQUES**

Soumis par le Groupe éditorial du SGH

Troisième partie

DANGERS POUR LA SANTÉ ET L'ENVIRONNEMENT

[Blank page]

CHAPITRE 3.1

TOXICITÉ AIGUË

3.1.1 Définitions

Il y a toxicité orale aiguë sur les mammifères si des effets défavorables apparaissent après l'administration par voie orale ou cutanée d'une dose unique de la substance, ou de plusieurs doses données sur une période 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 produits chimiques peuvent être réparties entre cinq catégories de toxicité basées sur la toxicité aiguë par voie orale ou cutanée ou par inhalation selon les critères numériques exprimés en valeurs approximatives de la DL50 (orale, cutanée) ou CL50 (inhalation). Les critères figurent au tableau 3.1.1 qui est suivi de notes explicatives.

Tableau 3.1.1: Catégories de danger de toxicité aiguë et valeurs approximatives de la DL50 ou CL50 définissant les différentes catégories.

Voie d'exposition	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	Catégorie 5
Orale (mg/kg de poids corporel)	5	50	300	2000	<i>Voir critère détaillé dans l'annotation note e)</i>
Cutanée (mg/kg de poids corporel)	50	200	1000	2000	
Gaz (ppmV) <i>voir note a)</i>	100	500	00	5000	
Vapeurs (mg/l) <i>voir notes a) b) c)</i>	0.5	2.0	10	20	
Poussières et brouillards (mg/l) <i>voir notes a) et d)</i>	0.05	0.5	1.0	5	

NOTE: La concentration des gas est exprimée en parties par million de volume (ppmV)

Notes explicatives du tableau 3.1.1:

- a) *Les valeurs limites pour l'inhalation sont basées sur une exposition de 4 heures. Pour convertir les données obtenues avec une exposition d'une heure, il faut les diviser par 2 pour les gaz et vapeurs et par 4 pour les poussières et brouillards.*
- b) *Dans certaines réglementations il est fait usage de la concentration de vapeur saturée pour des protections spécifiques de santé et sécurité (par exemple les Recommandations des Nations Unies pour le transport de matières dangereuses).*
- c) *Avec certains produits chimiques 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 de volume) sera comme suit: 100 ppmV pour la Catégorie 1, 500 ppmV pour la Catégorie 2, 2500 ppmV pour la Catégorie 3 et 5000 ppmV pour la Catégorie 4. Il faudrait que des travaux soient entrepris dans le cadre du Programme de l'OCDE sur les Lignes Directrices pour les essais afin de mieux définir les termes "poussières", "brouillards" et "vapeurs" dans le contexte des essais de toxicité par inhalation.*
- d) *Les valeurs pour les poussières et brouillards devraient être revues en fonction des changements futurs 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 aérosols sous forme respirable.*
- e) *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 et cutanée de ces substances est escomptée se situer dans la gamme 2000-5000 mg/kg ou, par inhalation, à des doses équivalentes. Les critères spécifiques de la Catégorie 5 sont donnés ci-après :*
- i) *Il existe des indications fiables que la DL50 (ou la CL50) se situera dans la gamme de la Catégorie 5, ou d'autres études sur des animaux ou des effets toxiques de nature aiguë constatés chez l'homme suscitent des inquiétudes motivées pour la santé humaine.*
 - ii) *La substance est classée en Catégorie 5 par extrapolation, évaluation ou mesure de données, si la classification dans une catégorie de plus grand danger n'est pas justifiée et si l'on possède des informations fiables indiquant des effets toxiques significatifs pour l'homme ; ou*
 - *si de la mortalité est observée en testant par voie orale ou cutanée ou par inhalation jusqu'aux valeurs de la Catégorie ; ou*
 - *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, les modifications de la pilosité ou un aspect mal soigné ; ou*
 - *quand 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 est seulement envisageable lorsqu'il y a une forte probabilité que les résultats apporteront des éléments 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. A 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. 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 bien-exécutés.

3.1.2.4 Les critères de la Catégorie 1, celle de la plus forte toxicité (voir tableau 3.1.1), sont principalement utilisés dans le secteur du transport pour la classification pour les groupes d'emballages.

3.1.2.5 La Catégorie 5 contient des produits chimiques qui sont relativement peu toxiques, mais qui peuvent sous certaines conditions s'avérer dangereux pour des populations vulnérables. Des critères permettant d'identifier de tels produits figurent dans la note explicative (e) du tableau 3.1.1. La DL50 orale ou cutanée de ces substances est escomptée se situer dans la gamme 2000 à 5000 mg/kg de poids corporel et, pour l'exposition par inhalation, à des doses équivalentes.¹ 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'une durée d'exposition d'une heure, elles peuvent être converties en valeurs équivalentes 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 volumique. 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 dans tous les secteurs de classification. La concentration de la vapeur saturée d'une substance est utilisée dans le secteur du transport comme élément additionnel pour l'attribution du groupe d'emballage.

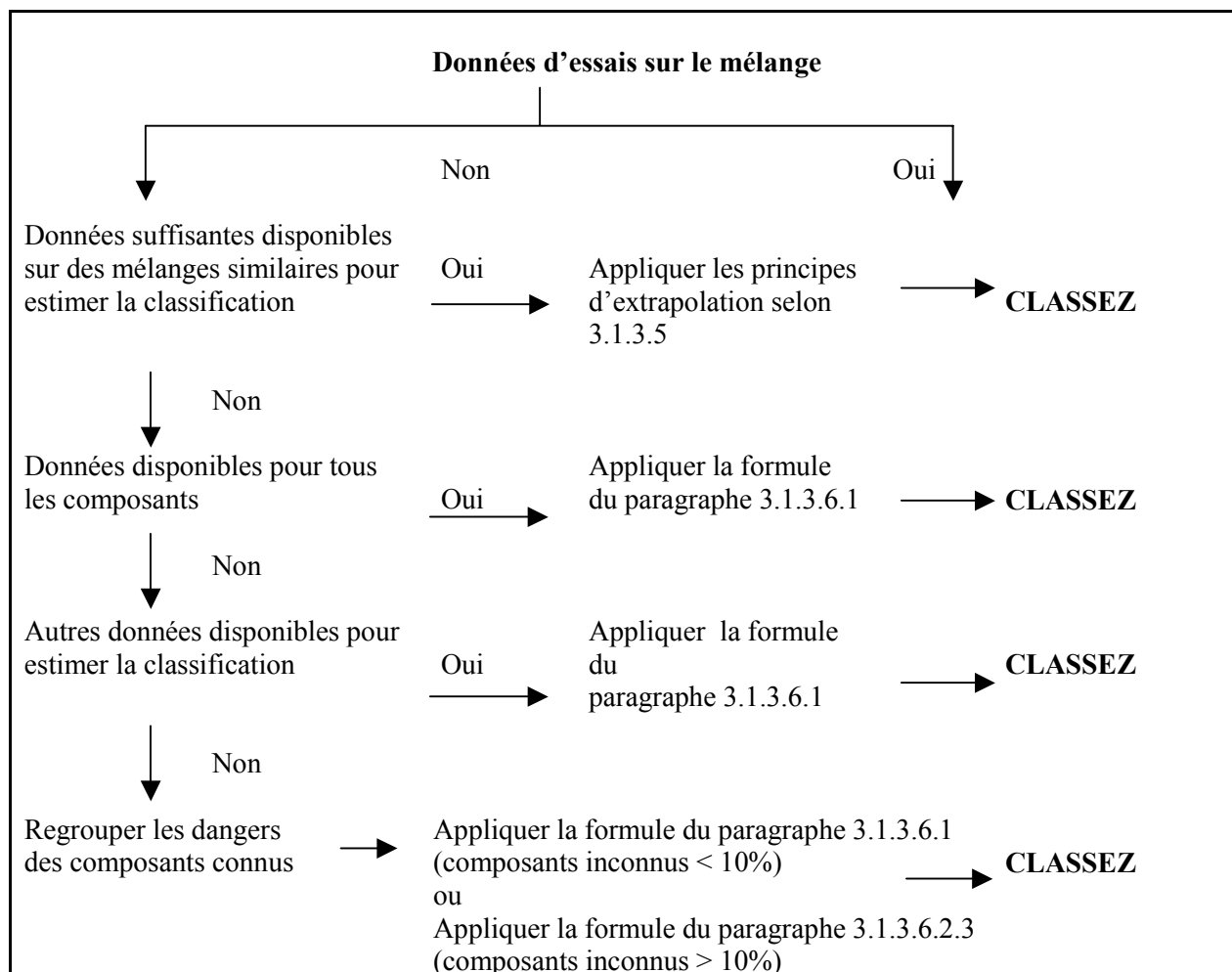
¹ *Orientations pour les valeurs d'inhalation de la Catégorie 5: le Groupe de travail de l'OCDE sur l'harmonisation de la classification et de l'étiquetage n'a pas fixé de valeurs numériques pour la Catégorie 5 de toxicité aiguë par inhalation. Le Groupe de travail a par contre introduit la notion de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

3.1.2.6.4 Pour les catégories de poussières et brouillards de forte toxicité il est particulièrement important d'utiliser des valeurs bien articulées. Les particules inhalées qui ont un diamètre aérodynamique moyen de 1 à 4 microns se déposent dans toutes les régions de l'appareil respiratoire du rat. Cette gamme de dimensions de particules correspond à une dose maximale d'environ 2 mg/l. Pour permettre l'extrapolation de l'animal à l'homme, il faudrait tester les aérosols à des concentrations dans cette zone. Les valeurs limites poussières et brouillards figurant dans le tableau 3.1.1 permettent de faire des distinctions nettes entre des matières d'une large gamme de toxicité, toxicité mesurée dans des conditions d'essais variées. Les valeurs limites pour les aérosols devraient être revues en fonction des changements futurs 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.

3.1.3 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 dériver des informations qui permettent d'appliquer les critères. Dans la classification sur la base de la toxicité aiguë on procède par étapes en fonction des informations disponibles pour le mélange et pour les composants. Le procédé 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 est seulement nécessaire pour une seule voie lorsque cette voie est suivie (par estimation ou par essai) pour tous les composants. Si la toxicité aiguë est déterminée pour plusieurs voies d'exposition, la catégorie de danger la plus sévère sera retenue pour la classification. Toutes les informations disponibles doivent être prises en compte et toutes les voies d'exposition pertinentes doivent être identifiées pour la communication des dangers.

3.1.3.3 Afin d'utiliser toutes les données disponibles pour la classification de mélanges, certaines suppositions ont été faites et appliquées le cas échéant dans l'approche par étapes:

- a) les composants importants d'un mélange sont ceux qui sont présents dans des concentrations de 1% ou plus (en p/p pour les solides, liquides, poussières et brouillards et vapeurs et en v/v pour les gaz), sauf si l'on peut supposer qu'une concentration de moins de 1% a encore son importance pour la classification de toxicité aiguë du mélange. 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) l'estimation de la toxicité aiguë (ETA) d'un composant d'un mélange est dérivée:
- de la DL50 ou CL50, le cas échéant,
 - de la valeur de conversion appropriée tirée du tableau 3.1.2 qui se rapporte aux résultats d'un essai donnant une gamme d'estimation pour un composant,
 - de la valeur de conversion appropriée du tableau 3.1.2 qui se rapporte à une catégorie de classification d'un composant.
- c) lorsqu'un mélange classé est utilisé comme composant d'un autre mélange, son ETA 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.

Tableau 3.1.2: Conversion à partir de gammes de valeurs de toxicité aiguë obtenues par voie expérimentale (ou des catégories de danger de toxicité aiguë) en valeurs estimées ponctuelles de toxicité aiguë pour les différentes voies d'exposition

Voies d'exposition	Gammes d'estimation de toxicité aiguë (ou catégories de dangers) obtenues par voie expérimentale (voir note 1)	Conversion en valeurs estimées ponctuelles de toxicité aiguë (voir Note 2)
Orale (mg/kg poids corporel)	0 < Catégorie 1 ≤ 5 5 < Catégorie 2 ≤ 50 50 < Catégorie 3 ≤ 300 300 < Catégorie 4 ≤ 2000 2000 < Catégorie 5 ≤ 5000	0,5 5 100 500 2500
Cutanée (mg/kg poids corporel)	0 < Catégorie 1 ≤ 50 50 < Catégorie 2 ≤ 200 200 < Catégorie 3 ≤ 1000 1000 < Catégorie 4 ≤ 2000 2000 < Catégorie 5 ≤ 5000	5 50 300 1100 2500
Gaz (ppmV)	0 < Catégorie 1 ≤ 100 100 < Catégorie 2 ≤ 500 500 < Catégorie 3 ≤ 2500 2500 < Catégorie 4 ≤ 5000 Catégorie 5 – Voir note de bas de page de 3.1.2.5	10 100 700 3000
Vapeurs (mg/l)	0 < Catégorie 1 ≤ 0,5 0,5 < Catégorie 2 ≤ 2,0 2,0 < Catégorie 3 ≤ 10,0 10,0 < Catégorie 4 ≤ 20,0 Catégorie 5 - Voir note de bas de page de 3.1.2.5.	0,05 0,5 3 11
Aérosols (mg/l)	0 < Catégorie 1 ≤ 0,05 0,05 < Catégorie 2 ≤ 0,5 0,5 < Catégorie 3 ≤ 1,0 1,0 < Catégorie 4 ≤ 5,0 Catégorie 5 - Voir note de bas de page de 3.1.2.5.	0,005 0,05 0,5 1,5

NOTE: La concentration des gas est exprimée en parties par million de volume (ppmV)

NOTA 1: La catégorie 5 est réservée aux mélanges qui sont de toxicité aigue relativement faible mais qui dans certaines circonstances peuvent être dangereuses pour des populations vulnérables. Ces mélanges pourraient avoir des LD₅₀ par voie orale ou cutanée de l'ordre de 2000 à 5000 mg/kg de poids corporel ou des valeurs équivalentes pour les autres voies d'exposition. Au vu du respect du bien-être des animaux, les essais sur les animaux de produits de catégorie 5 ne sont pas encouragés et ne doivent être envisagés que s'il y a une présomption forte que les résultats de ces essais pourraient avoir un intérêt pour la protection de la santé humaine.

2: Ces valeurs ont pour but de servir au calcul de l'ETA de mélanges à partir des composés de ces mélanges et ne sont pas des résultats d'essais. Ces valeurs sont conservatives, fixées à l'échelle la plus basse 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*

Dans ce cas on utilise les critères applicables aux substances du tableau 3.1.1. Lorsque ces résultats ne sont pas disponibles, le processus à suivre est donné 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 sur les composants individuels et 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*

Dans le cas où un mélange est dilué par une substance qui appartient à une classe de toxicité équivalente ou plus faible que celle du composant le moins toxique, et qui ne devrait pas altérer la toxicité des autres composants, le mélange peut être classé dans la même catégorie que le mélange d'origine. S'il en est autrement, alors la formule du paragraphe 3.1.3.6.1 peut être employée.

Si un mélange est dilué par de l'eau ou un autre produit complètement non toxique, sa toxicité peut être calculée à partir des données d'essais du mélange d'origine. Si, par exemple, un mélange avec une DL50 de 1000 mg/kg de poids corporel est dilué avec un même volume d'eau, la DL50 devient 2000 mg/kg de poids corporel.

3.1.3.5.3 *Caractéristiques du lot de fabrication*

La toxicité de lots différents d'un mélange complexe fabriqués par un même fabricant peut être assumée identique d'un lot à l'autre, sauf s'il y a une raison de croire qu'il y a une variation telle que la toxicité d'un lot ait pu changer. Si tel est le cas, il s'agit évidemment de procéder à une nouvelle classification.

3.1.3.5.4 *Concentration de mélanges très toxiques*

Si un mélange est classé en Catégorie 1 et si la concentration de composants de Catégorie 1 est augmentée, le nouveau mélange doit être classé en Catégorie 1 sans essais supplémentaires.

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 A et B sont dans la même catégorie de toxicité et où les concentrations des composants toxiques de C sont intermédiaires à celles de A et B, on assume que le mélange C se trouve dans la même catégorie 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) a déjà reçu une classification sur la base de données d'essais, alors la même classification vaut pour (ii).

3.1.3.5.7 *Aérosols*

Un mélange sous forme d'aérosol peut être classé dans la même catégorie de danger pour ce qui est de la toxicité orale et cutanée que le mélange des composants sans le gaz propulsant, pourvu que ce dernier n'altère pas la toxicité 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 additive)*

3.1.3.6.1 *Données disponibles pour tous les composants*

Afin de garantir une classification exacte 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:

- prenez en compte les composants de toxicité connue qui sont classés dans une des catégories de toxicité aiguë du SGH ;
- négligez les composants supposés ne pas être toxiques de manière aiguë (eau, sucre par exemple) ;
- négligez les composants pour lesquels l'essai de dose limite n'a pas démontré de toxicité orale aiguë à 2000 mg/kg de poids corporel.

Les composants qui satisfont à ces critères sont considérés comme ayant une ETA connue.

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 donnée ci-dessous:

$$\frac{100}{ATE_{\text{mél}}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

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 de l'homme, indiquant des effets de toxicité sans toutefois donner une dose létale;
- c) l'évidence obtenue dans des essais toxicologiques autres indiquant des effets de toxicité sans toutefois donner une dose létale; ou
- d) des données sur des substances apparentées obtenues en appliquant des relations de type structure/activité.

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 paragraphe 3.1.3.6.2.3.

3.1.3.6.2.2 Lorsqu'un composant, pour lequel on ne dispose d'aucune information valable, est présent dans un mélange à 1% ou plus, 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 x % 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 paragraphe 3.1.3.6.1. Pour une concentration $> 10\%$, la formule doit être modifiée comme suit:

$$\frac{100 - \left(\sum C \text{ inconnu si } > 10\% \right)}{ATE_{\text{mélange}}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

² Si des estimations de toxicité aiguë sont disponibles pour des voies d'exposition autres que les plus appropriées, on peut, à partir des données disponibles, obtenir par extrapolation une valeur estimée applicable à la voie la plus appropriée. Les données par voie cutanée ou par inhalation ne sont pas toujours requises pour les composants. Cependant, si les données requises pour des composants spécifiques comprennent des estimations pour les voies cutanée et par inhalation, les valeurs à insérer dans la formule sont celles des voies d'exposition requises.

3.1.4 Signalisation du danger

Des considérations générales et spécifiques au sujet des réglementations d'étiquetage sont données au Chapitre 1.4 "*Signalisation des dangers : Étiquetage*". L'annexe 2 présente des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. L'annexe 3 inclut des exemples de conseils de mise en garde et de pictogrammes (ou symboles) qui peuvent être utilisés s'ils sont acceptés par les autorités compétentes.

Le tableau 3.1.3 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.

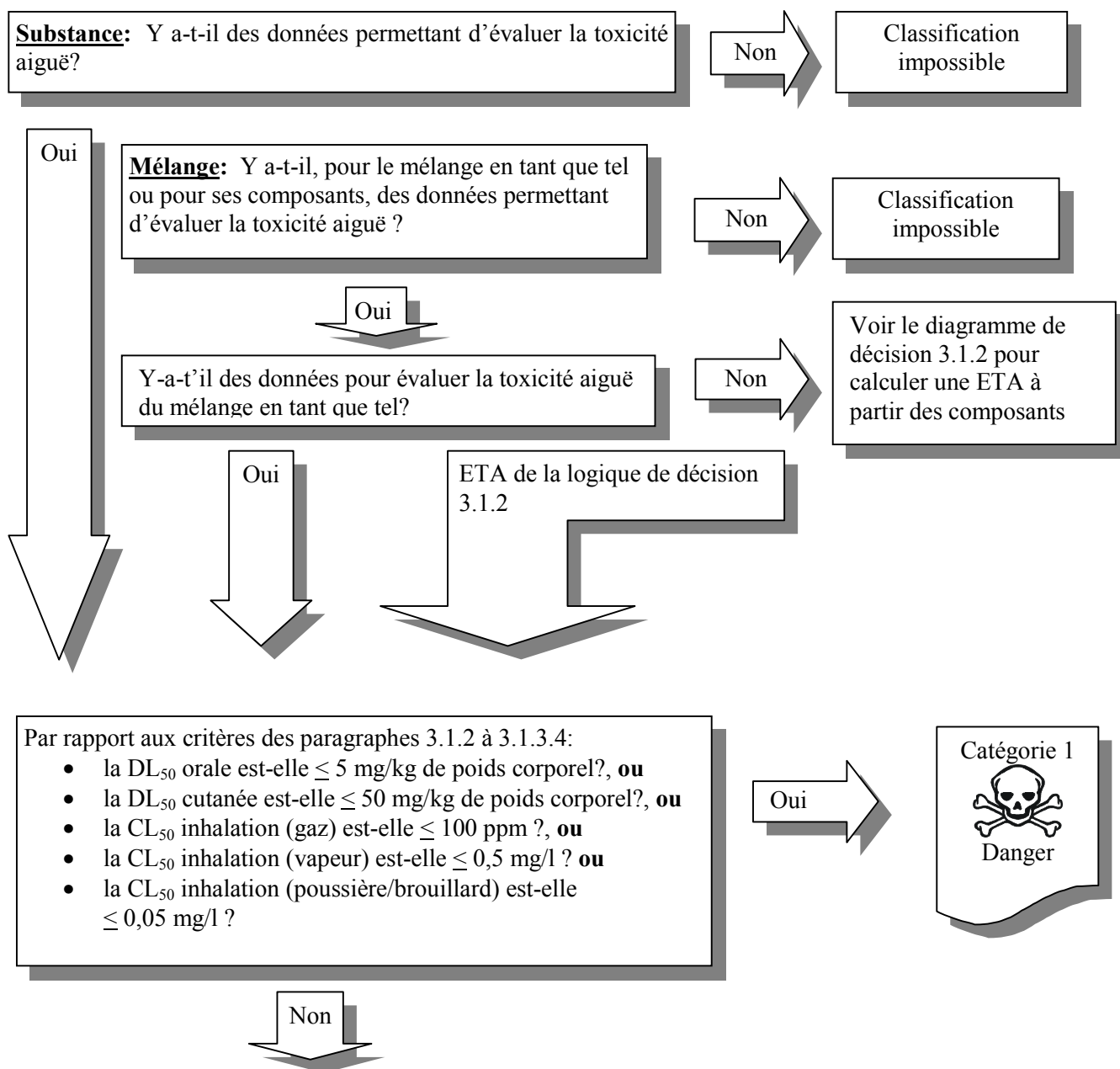
Tableau 3.1.3: Eléments d'étiquetage dans le cas de toxicité aiguë

	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	Catégorie 5
Symbole	Tête de mort et tibias croisés	Tête de mort et tibias croisés	Tête de mort et tibias croisés	Point d'exclamation	Pas de symbole
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 avec la peau	Mortel par contact avec la peau	Toxique par contact avec la peau	Nocif par contact avec la peau	Peut être nocif par contact avec la peau
– Par inhalation	Mortel par inhalation	Mortel par inhalation	Toxique par inhalation	Nocif par inhalation	Peut être nocif par inhalation

3.1.5 Procédure de décision pour la classification toxicité aiguë

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système de classification harmonisé, mais est proposée ici à titre d'orientation complémentaire. Il est fortement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères avant et au cours de la procédure logique de décision.

Diagramme de décision 3.1.1 pour la toxicité aiguë



Continuez sur la page suivante

Par rapport aux critères des paragraphes 3.1.2 à 3.1.3.4:

- la DL_{50} orale est-elle > 5 mais ≤ 50 mg/kg de poids corporel?, **ou**
- la DL_{50} cutanée est-elle > 50 mais ≤ 200 mg/kg de poids corporel?, **ou**
- la CL_{50} inhal.(gaz) est-elle > 100 mais ≤ 500 ppm ?, **ou**
- la CL_{50} inhal.(vapeur) est-elle > 0.5 mais $\leq 2,0$ mg/l ? **ou**
- la CL_{50} inhal.(poussière/brouillard) est-elle $> 0,05$ mais $\leq 0,5$ mg/l ?

Oui

Catégorie 2



Danger !

Non

Par rapport aux critères des paragraphes 3.1.2 à 3.1.3.4:

- la DL_{50} orale est-elle > 50 mais ≤ 300 mg/kg ?, **ou**
- la DL_{50} cutanée est-elle > 200 mais ≤ 1000 mg/kg ?, **ou**
- la CL_{50} inhal.(gaz) est-elle > 500 mais ≤ 2500 ppm ?, **ou**
- la CL_{50} inhal.(vapeur) est-elle > 2.0 mais ≤ 10.0 mg/l ? **ou**
- la CL_{50} inhal.(poussière/brouillard) est-elle > 0.5 mais ≤ 1.0 mg/l ?

Oui

Catégorie 3



Danger !

Non

Par rapport aux critères des paragraphes 3.1.2 à 3.1.3.4:

- la DL_{50} orale est-elle > 300 mais ≤ 2000 mg/kg ?, **ou**
- la DL_{50} cutanée est-elle > 1000 mais ≤ 2000 mg/kg ?, **ou**
- la CL_{50} inhal.(gaz) est-elle > 2500 mais ≤ 5000 ppm ?, **ou**
- la CL_{50} inhal.(vapeur) est-elle > 10 mais ≤ 20 mg/l ? **ou**
- la CL_{50} inhal.(poussière/brouillard) est-elle > 1 mais ≤ 5 mg/l ?

Oui

Catégorie 4



Attention!

Non

Par rapport aux critères des paragraphes 3.1.2 à 3.1.3.4:

- la DL_{50} orale est-elle > 2000 mais ≤ 5000 mg/kg ?, **ou**
- la DL_{50} cutanée est-elle > 2000 mais ≤ 5000 mg/kg ?, **ou**
- la CL_{50} inhalation (gaz, vapeur, aérosol) est-elle dans la gamme équivalente de la DL_{50} orale et cutanée (c.à d. 2000 à 5000 mg/kg de poids corporel)

Oui

Catégorie 5

Attention!

Non

Continuez sur la page suivante

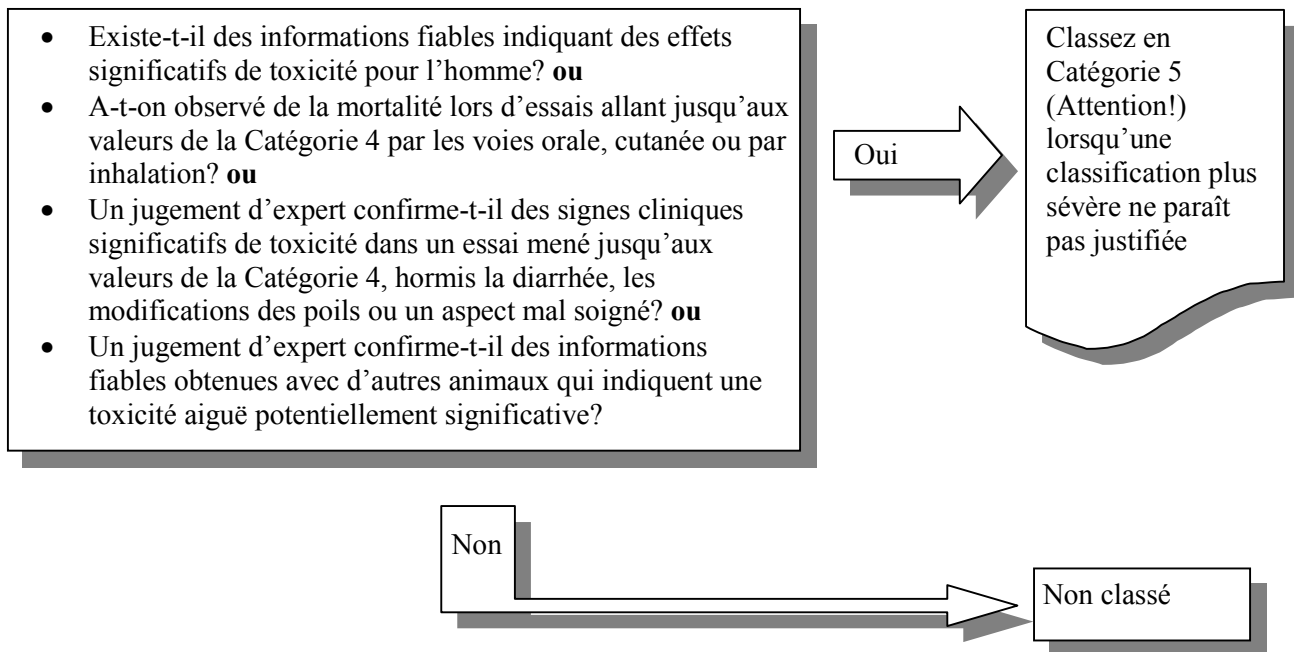
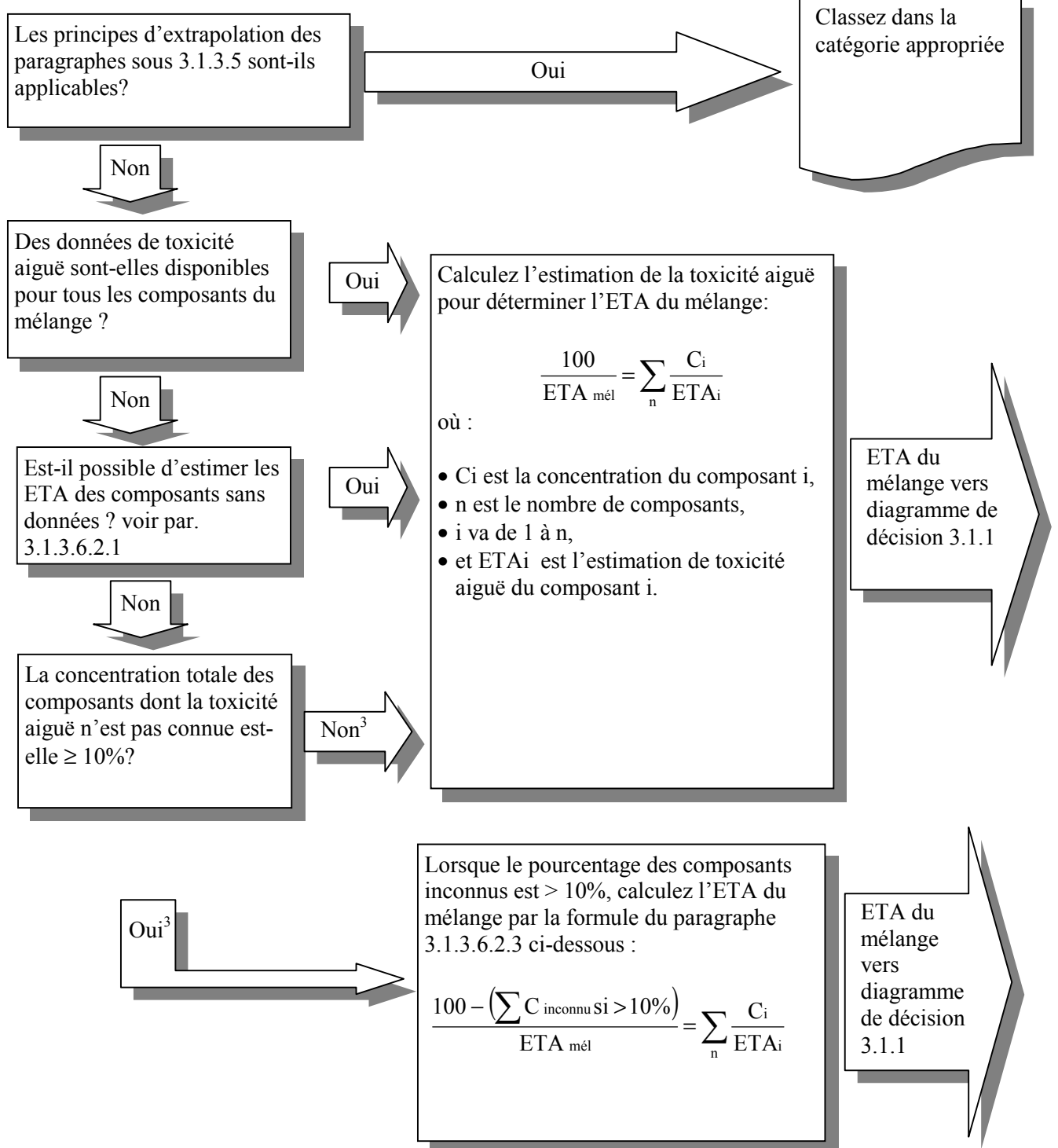


Diagramme de décision 3.1.2

(voir les critères de classification par. 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 supérieure ou égale à 1%, la classification devra être basée seulement sur les composants dont on connaît la toxicité, et une annonce supplémentaire sur l'étiquette devra énoncer le fait que la toxicité aiguë de \times pourcent du mélange est inconnue.

CHAPITRE 3.2

CORROSION/IRRITATION CUTANÉES

3.2.1 Définitions et considérations générales

La *corosion cutanée* est la production sur la peau de lésions irréversibles, telles qu'une nécrose visible à travers de l'épiderme et dans le derme, à la suite de l'application d'une substance d'essai pendant une durée allant jusqu'à 4 heures.¹ Des 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.

L'*irritation cutanée* est la production sur la peau de réactions réversibles à la suite de l'application d'une substance d'essai pendant une durée allant jusqu'à 4 heures¹.

3.2.2 Critères de classification pour les substances

3.2.2.1 Le système harmonisé comporte des orientations sur l'utilisation des données qui sont à évaluer avant d'entreprendre des essais de corrosion et d'irritation cutanées sur des animaux. Il comporte 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 produits chimiques avant de procéder à des essais. En première ligne, il y a les informations qui sont 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 ≥ 11.5 peuvent indiquer des effets cutanés, surtout lorsqu'on connaît le pouvoir tampon, quoique la corrélation n'est pas parfaite. On peut généralement s'attendre à ce que de tels agents produisent des effets importants sur la peau. Il est évident qu'une substance hautement toxique par voie cutanée ne peut être testé pour l'irritation et la corrosion cutanées car la dose nécessaire excéderait la dose toxique et ferait mourir les 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 de faire 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), (ainsi, 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 d'abord considérer en priorité les effets connus et les données sur l'homme, puis les résultats d'essais sur animaux, et enfin les autres sources d'information ; 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 (voir également “ Stratégie d’essais et d’évaluation de lésions graves aux yeux/ irritation des yeux ”)

Etape	Paramètre	Résultat	Conclusion
1a	Expérience existante pour l’homme ou pour des animaux ^{g)}	→ Corrosif	→ Classez comme corrosif ^{a)}
	↓ Pas corrosif ou pas de données		
1b	Expérience existante pour l’homme ou pour des animaux ^{g)}	→ Irritant	→ Classez comme irritant ^{a)}
	↓ Pas irritant ou pas de données		
1c	Expérience existante pour l’homme ou pour des animaux	→ Pas corrosif ni irritant	→ Pas d’autres essais, pas de classification
	↓ Pas de données		
2a	Relations structure-activité ou structure-propriété ^{b)}	→ Corrosif	→ Classez comme corrosif ^{a)}
	↓ Pas corrosif ou pas de données		
2b	Relations structure-activité ou structure-propriété ^{b)}	→ Irritant	→ Classez comme irritant ^{a)}
	↓ Pas irritant ou pas de données		
3	pH tamponné ^{c)}	→ pH ≤ 2 ou ≥ 11.5	→ Classez comme corrosif ^{a)}
	↓ pH pas extrême ou pas de données		
4	Données cutanées existantes sur animaux n’indiquent pas de nécessité pour autres essais sur animaux ^{d)}	→ Oui	→ Autres essais jugés inutiles: peut être jugé corrosif ou irritant
	↓ Pas d’indications ni données		

Continuez sur la page suivante

Etape	Paramètre	Résultat	Conclusion
5	Essai <i>in vitro</i> de corrosion cutanée validé et accepté ^{e)}	→ Réponse positive →	Classez comme corrosif ^{a)}
	↓ Réponse négative ou pas de données		
6	Essai <i>in vitro</i> d'irritation cutanée validé et accepté ^{f)}	→ Réponse positive →	Classez comme irritant ^{a)}
	↓ Réponse négative ou pas de données		
7	Essai <i>in vivo</i> de corrosion cutanée sur un animal	→ Réponse positive →	Classez comme corrosif ^{a)}
	↓ Réponse négative		
8	Essai <i>in vivo</i> d'irritation cutanée sur trois animaux ^{h)}	→ Réponse positive →	Classez comme irritant ^{a)}
	↓ Réponse négative	→ Pas d'autres essais →	Pas d'autres essais, pas de classification
9	Essai par timbre sur l'homme si éthiquement justifié ^{g)}	→ Réponse : irritation →	Classez comme irritant ^{a)}
	↓ Rien comme ci-dessus	→ Réponse : pas d'irritation →	Pas d'autres essais, pas de classification

- a) Classez dans la catégorie harmonisée appropriée du tableau 3.2.1;
- b) Les relations structure-activité et structure-propriété sont présentées séparément mais elles sont traitées ensemble;
- c) La détermination 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;
- d) 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 dermale aiguë produit des effets très toxiques, il n'est pas nécessaire de faire des essais supplémentaires. Dans le dernier cas, la substance serait classée comme très dangereuse par voie cutanée pour 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 cutanée aiguë, il faut tenir 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 que le lapin, et qu'entre espèces la sensibilité par rapport aux réponses varie;
- e) Les lignes directrices de l'OCDE 430 et 431 sont deux exemples de tests *in vitro* pour la corrosion de la peau qui sont internationalement reconnus ;
- f) A présent, il n'y a pas de méthode *in vitro* d'irritation cutanée qui soit validée et acceptée au niveau international;
- g) 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;
- h) 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, à la suite d'une exposition pour une durée allant jusqu'à 4 heures. Des 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'alopecie 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 de pouvoir corrosif ; 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. 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 : Catégories et sous-catégories de corrosion cutanée ^a

Catégorie	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)		
Catégorie 1 : Corrosif pour la peau	1A	≤ 3 minutes	≤ 1 heure
	1B	> 3 minutes, ≤ 1 heure	≤ 14 jours
	1C	> 1 heure, ≤ 4 heures	≤ 14 jours

^a *L'utilisation de données sur l'homme est traitée au paragraphe 3.2.2.1 de ce chapitre et au paragraphe 1.3.2.4.7.1 du chapitre 1.3 "Classification des substances et des mélanges dangereux".*

3.2.2.5 *Irritation*

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

- a) occupe une position centrale dans la sensibilité parmi les classifications existantes ;
- b) tient compte du fait que certaines substances donnent des effets qui persistent tout au long de l'essai ;
- c) tient compte du fait que les réponses des animaux d'essai 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 une autre considération 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 Pour un même essai, les réponses d'irritation peuvent être très variables entre animaux comme c'est aussi le cas pour les essais de corrosion. 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. Ainsi, une substance d'essai peut être désignée 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 de tests de laboratoire ; 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 2 catégories ainsi que montré 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 l'essai ont une réponse moyenne comprise entre 2.3 et 4.0. La Catégorie 3 s'applique à des cas d'irritation moins sévère avec des réponses allant de 1.5 à 2.3 pour au moins deux animaux soumis à l'essai. Les substances classées en Catégorie 2/substances irritantes doivent être exclues de la catégorie d'irritation moins sévère.

Tableau 3.2.2 : Catégories d'irritation cutanée ^a

Catégories	Critères
<p style="text-align: center;">Irritant pour la peau (Catégorie 2)</p> <p>(s'applique à toutes les autorités)</p>	<p>(1) Score moyen entre 2.3 et 4.0 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 heures après l'enlèvement du timbre, ou obtenu, dans le cas de réactions différées, au cours des observations faites pendant les trois jours consécutifs à l'apparition des premiers effets cutanés, ou</p> <p>(2) Inflammation qui persiste jusqu'à la fin de la période normale d'observation de 14 jours pour au moins 2 animaux (l'attention est portée particulièrement sur l'alopecie locale, l'hyperkératose, l'hyperplasie et les desquamations), ou</p> <p>(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.</p>
<p style="text-align: center;">Irritant pour la peau (Catégorie 3)</p> <p>(s'applique seulement à certaines autorités)</p>	<p>Score moyen entre 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 heures après l'enlèvement du timbre, ou obtenu, dans le cas de réactions différées, au cours des 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).</p>

^a L'utilisation de données sur l'homme est traitée aux paragraphes 3.2.2.1 de ce chapitre et au paragraphe 1.3.2.4.7 du chapitre 1.3 intitulé "Classification des substances et des mélanges dangereux".

3.2.3 Critères de classification pour les mélanges

3.2.3.1 Classification de mélanges pour lesquels des données sont disponibles

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 permettant d'élaborer des données 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 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 et l'irritation cutanées 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 inférieur à 2 ou supérieur à 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 sur les composants individuels et 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*

Dans le cas où un mélange est dilué par une substance qui appartient à une classe de corrosion/irritation équivalente à, ou plus faible que, celle du composant le moins corrosif/irritant, et qui ne devrait pas modifier le pouvoir corrosif/irritant des autres composants, le mélange peut être classé dans la même catégorie que le mélange d'origine. S'il en est autrement, la méthode exposée à la section 3.2.3.3 peut être employée.

3.2.3.2.3 *Caractéristiques du lot de fabrication*

Le pouvoir corrosif/irritant de lots différents d'un mélange complexe fabriqués par un même fabricant peut être assumé identique d'un lot à l'autre, sauf s'il y a une raison de croire qu'il y a une variation telle que le pouvoir corrosif/irritant d'un lot ait pu changer. Si tel est le cas, il s'agit évidemment de procéder à une nouvelle classification.

3.2.3.2.4 *Concentration et 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 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 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 de composants identiques, A, B et C, où A et B sont dans la même catégorie de corrosion/irritation et où les concentrations des composants toxicologiquement actifs en C sont intermédiaires à celles en A et B, on assume que le mélange C se trouve dans 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 et
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) a déjà reçu une classification sur la base de données d'essais, alors la même classification vaut pour ii).

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 le 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 d'importance d'un mélange sont ceux qui sont présents dans des concentrations de 1% ou plus (en p/p pour les solides, liquides, aérosols 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 de moins de 1% peut encore influencer la classification de danger du mélange en ce qui est de la corrosion/irritation.

3.2.3.3.2 La classification des mélanges comme corrosif ou irritant pour la peau, 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 concentration limite 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 limite.

3.2.3.3.3 Au tableau 3.2.3 figurent les valeurs limites qui guident la désignation 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 tensio-actifs. 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%. S'agissant 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 de corrosion que les valeurs limites 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 cutanée 1 si la concentration d'un composant corrosif dépasse 1%, et en Catégorie cutanée 2/3 si la concentration d'un composant irritant dépasse 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 d'un composant n'est pas démontrée pour des concentrations supérieures aux valeurs limites des tableaux 3.2.3 et 3.2.4. Dans ce cas, le mélange doit être classé en tenant compte de ces données (voir 1.3.3.2, "*Classification des substances et des mélanges dangereux - 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 limites 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 3.2.3.1.4 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 de < 1% (corrosif) ou < 3% (irritant), le mélange doit être classé en accord avec ces données (voir 1.3.2.3.1.2 "*Classification de substances et mélanges dangereux - Utilisation de valeurs seuil ou de limites de concentration*").

Tableau 3.2.3 : Concentrations de composants classés en catégories cutanées 1, 2 ou 3 qui mènent à une classification du mélange comme dangereux pour la peau (catégories 1, 2 ou 3)

Somme des composants classés en :	Concentration menant à une classification du mélange dans une classe de danger cutané		
	Corrosif	Irritant	
	Catégorie 1 (voir note ci-dessous)	Catégorie 2	Catégorie 3
Catégorie cutanée 1	≥ 5 %	≥ 1 % mais < 5 %	
Catégorie cutanée 2		≥ 10 %	≥ 1 % mais < 10 %
Catégorie cutanée 3			≥ 10 %
(10 x Catégorie 1) + Catégorie 2		≥ 10 %	≥ 1 % mais < 10 %
(10 x Catégorie 1) + Catégorie 2 + Catégorie 3			≥ 10 %

Note au tableau 3.2.3 : Quelques autorités seulement utilisent les sous-catégories de la Catégorie cutanée 1 (corrosif). Dans ces cas, la somme de tous les composants classés dans chacune des Catégories cutanées 1A, 1B ou 1C doit dépasser 5 % pour que le mélange reçoive une classification 1A, 1B ou 1C. Si la somme des composants de Catégorie cutanée 1A est inférieure à 5 % mais celle des composants 1A + 1B est supérieure à 5 %, le mélange est classé en 1B. De la même façon, si la somme de 1A + 1B est inférieure à 5 %, mais que la somme 1A + 1B + 1C est supérieure à 5 %, le mélange est classé en 1C.

Tableau 3.2.4 : Concentration de composants d'un mélange, auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable, qui mènent à une classification du mélange comme dangereux pour la peau

Composant	Concentration	Mélange classé en catégorie cutanée :
Acide avec pH ≤ 2	≥ 1 %	Catégorie 1
Base avec pH ≥ 11.5	≥ 1 %	Catégorie 1
Autres composants corrosifs de Catégorie 1 auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable	≥ 1 %	Catégorie 1
Autres composants irritants de Catégorie 2, y compris des acides et des bases, auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable	≥ 3 %	Catégorie 2

3.2.4 Signalisation du danger

Des considérations générales et spécifiques au sujet des réglementations d'étiquetage sont données au Chapitre 1.4 "*Signalisation des dangers : Étiquetage*". L'annexe 2 présente des tableaux récapitulatifs sur la classification et l'étiquetage. A l'Annexe 3 figurent des exemples de conseils de prudence et de pictogrammes (ou 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.

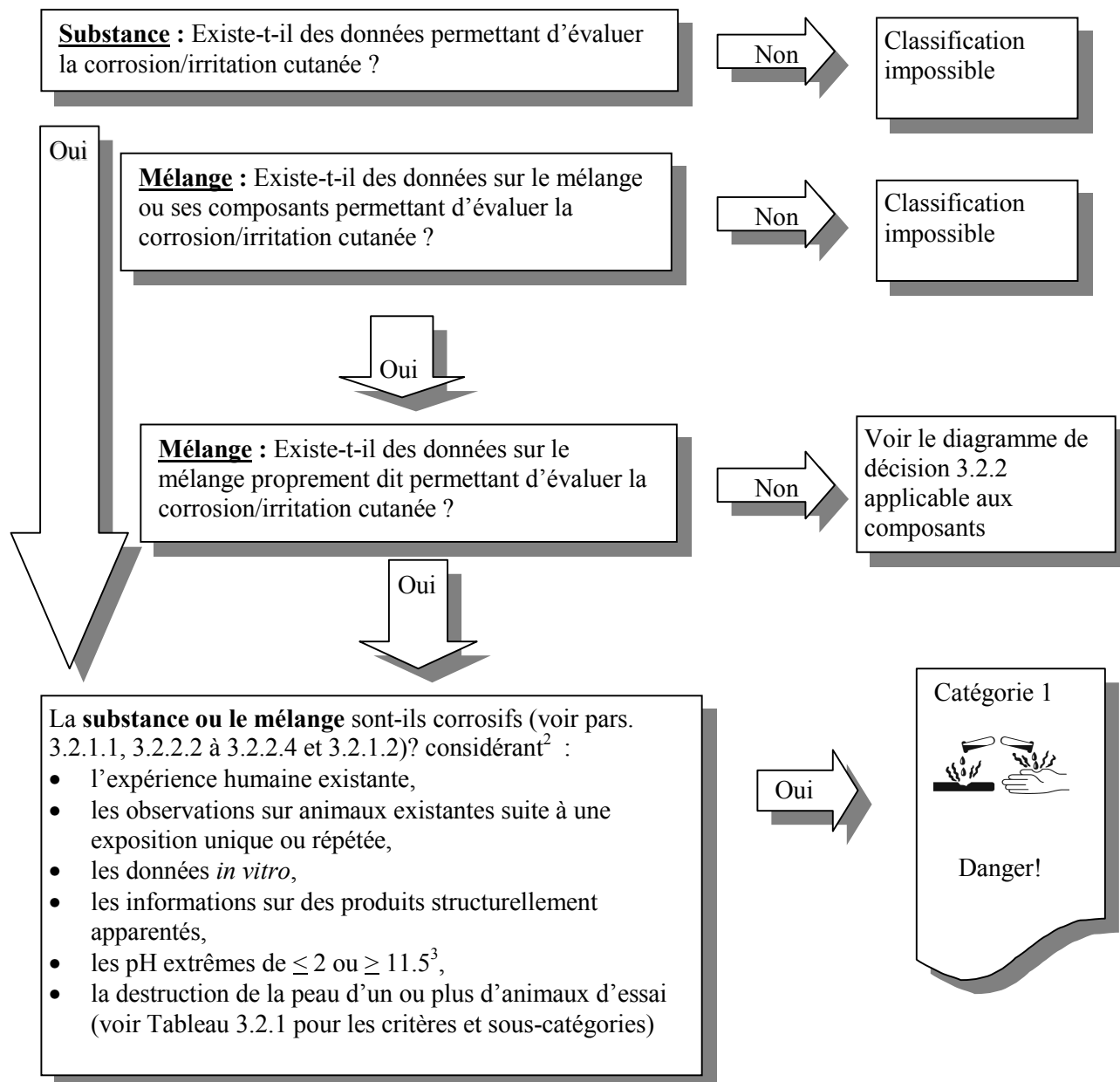
Tableau 3.2.5 : Eléments d'une étiquette de corrosion/irritation cutanée

	Catégorie 1			Catégorie 2	Catégorie 3
	1 A	1 B	1 C		
Symbole	Corrosion	Corrosion	Corrosion	Point d'exclamation	Pas de symbole
Mention d'avertissement	Danger	Danger	Danger	Attention	Attention
Mention de danger	Provoque des brûlures de la peau et des lésions aux yeux	Provoque des brûlures de la peau et des lésions aux yeux	Provoque des brûlures de la peau et des lésions aux yeux	Provoque l'irritation de la peau	Provoque une irritation peu sévère de la peau

3.2.5 Procédure de décision pour la corrosion/irritation cutanée

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système de classification harmonisé, mais est proposée ici à titre d'orientation complémentaire. Il est fortement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères avant et au cours de la procédure logique de décision.

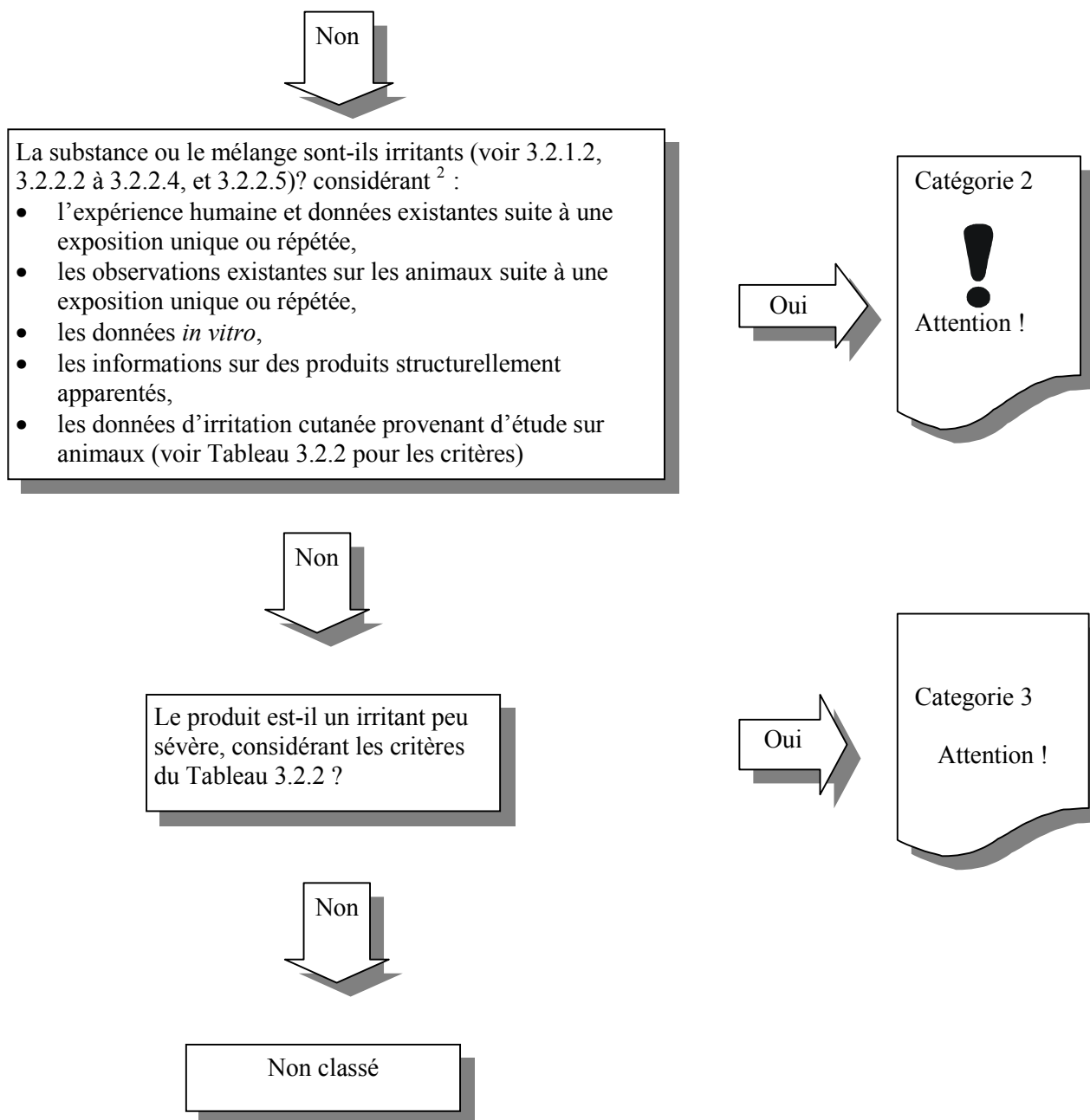
Diagramme de décision 3.2.1 pour la corrosion/irritation cutanée



Continuez sur la page suivante

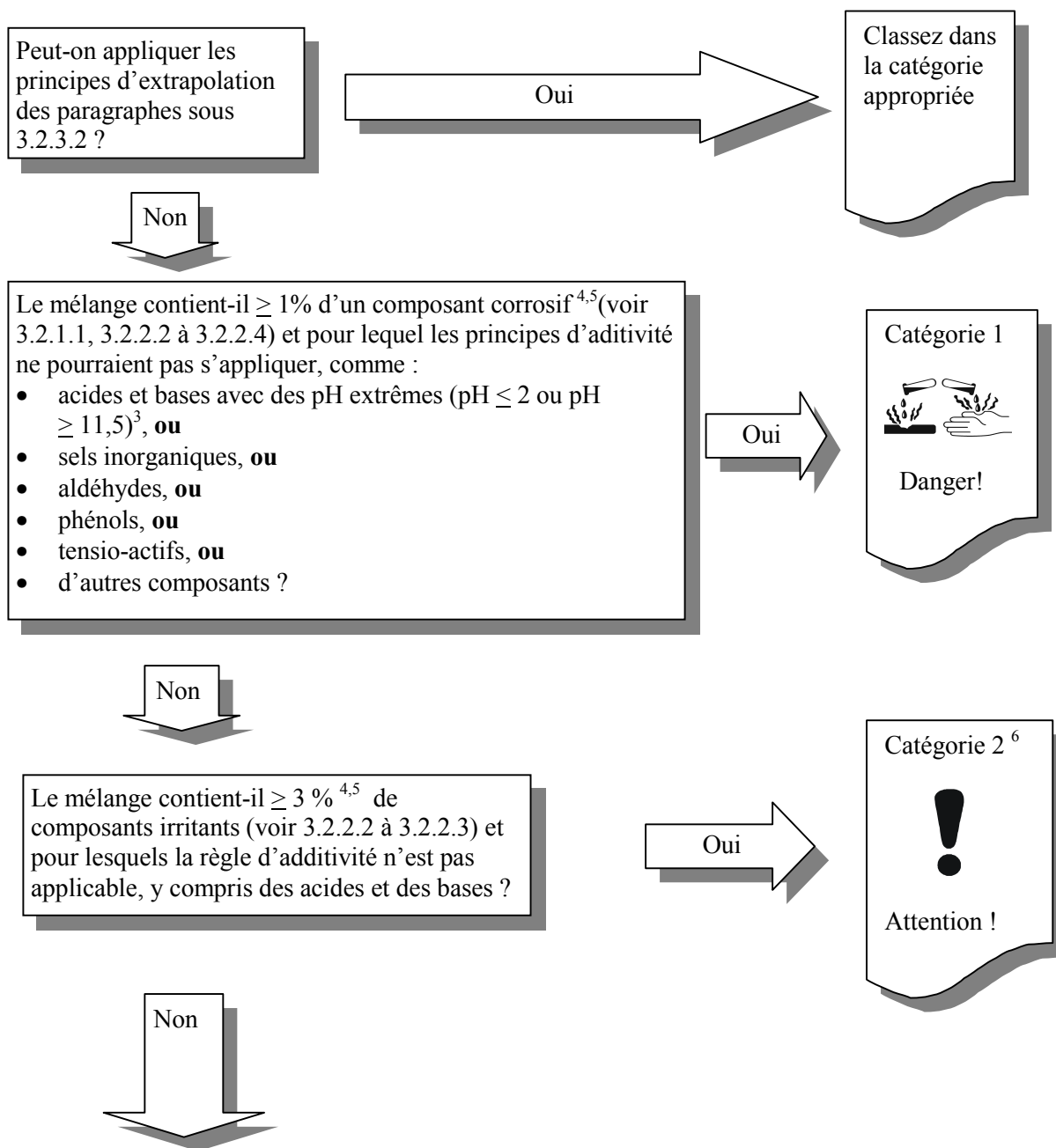
² Voir détails pour la stratégie d'essais et d'évaluation en figure 3.2.1.

³ Tenir compte des informations sur la capacité tampon acide/alcaline, si approprié.



² Voir details pour les essais et l'évaluation en figure 3.2.1.

Diagramme de décision 3.2.2 pour la classification des mélanges sur la base d'information ou de données sur les composants



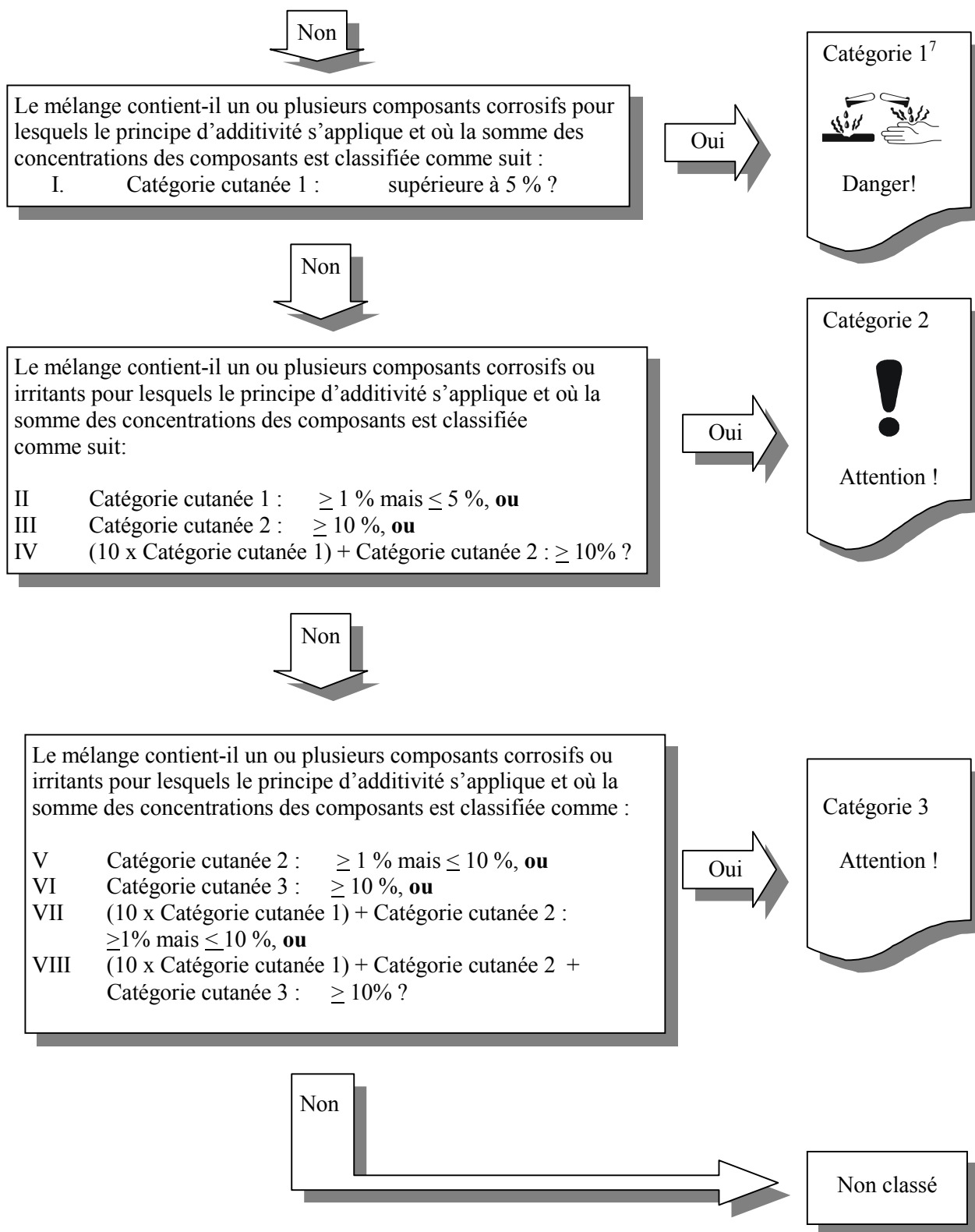
Continuez sur la page suivante

³ Tenir compte des informations sur la capacité tampon acide/alcaline, si approprié.

⁴ Voir le chapitre 1.3 pour l'utilisation de valeurs limites, ainsi que le paragraphe 3.2.3.3.6 du chapitre 3.2

⁵ Ou si l'on retient des valeurs $<1\%$, voir par. 3.2.3.3.1

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.

CHAPITRE 3.3

LÉSIONS GRAVES AUX YEUX / IRRITATION OCULAIRE

3.3.1 Définitions et considérations générales

Les lésions graves aux yeux consistent en la production de lésions des tissus de l'œil 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 succèdent à 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 succèdent à l'application¹.

3.3.2 Critères de classification de substances

3.3.2.1 Un schéma d'essais et d'évaluations en étapes successives est présenté qui combine des informations déjà disponibles sur les lésions graves aux tissus oculaires et sur l'irritation (y compris des données sur l'expérience acquise sur l'homme et des animaux) avec des considérations de relations structure-activité (RSA) et structure-propriétés (RSP) et 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 graves aux yeux sont basées sur des éléments harmonisés qui sont 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 dégâts 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 dégâts importants aux yeux et pour l'irritation, il faut examiner toutes les informations existantes sur le produit à tester. Souvent, il est possible de décider à l'avance, et sur la base de données existantes, qu'un produit provoquera ou non des lésions graves (et irréversibles) aux yeux. Si le produit peut ainsi être classé, il est inutile de le soumettre à essai. Il est recommandé d'utiliser, pour les lésions graves aux yeux 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 de produits chimiques à provoquer des lésions graves pour les yeux 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 qui sont 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 produits structurellement apparentés. De même, des pH extrêmes comme ≤ 2 et ≥ 11.5 peuvent provoquer des dégâts importants aux yeux, 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 le produit puisse provoquer une corrosion cutanée doit être évaluée avant de considérer qu'il peut aussi

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

causer des lésions graves aux yeux ou de l'irritation oculaire, cela pour éviter des essais sur des effets localisés aux yeux en utilisant des produits connus pour être corrosifs pour la peau. Les résultats obtenus par d'autres méthodes *in vitro*, acceptées et validées, peuvent être utilisés dans les décisions de classification.

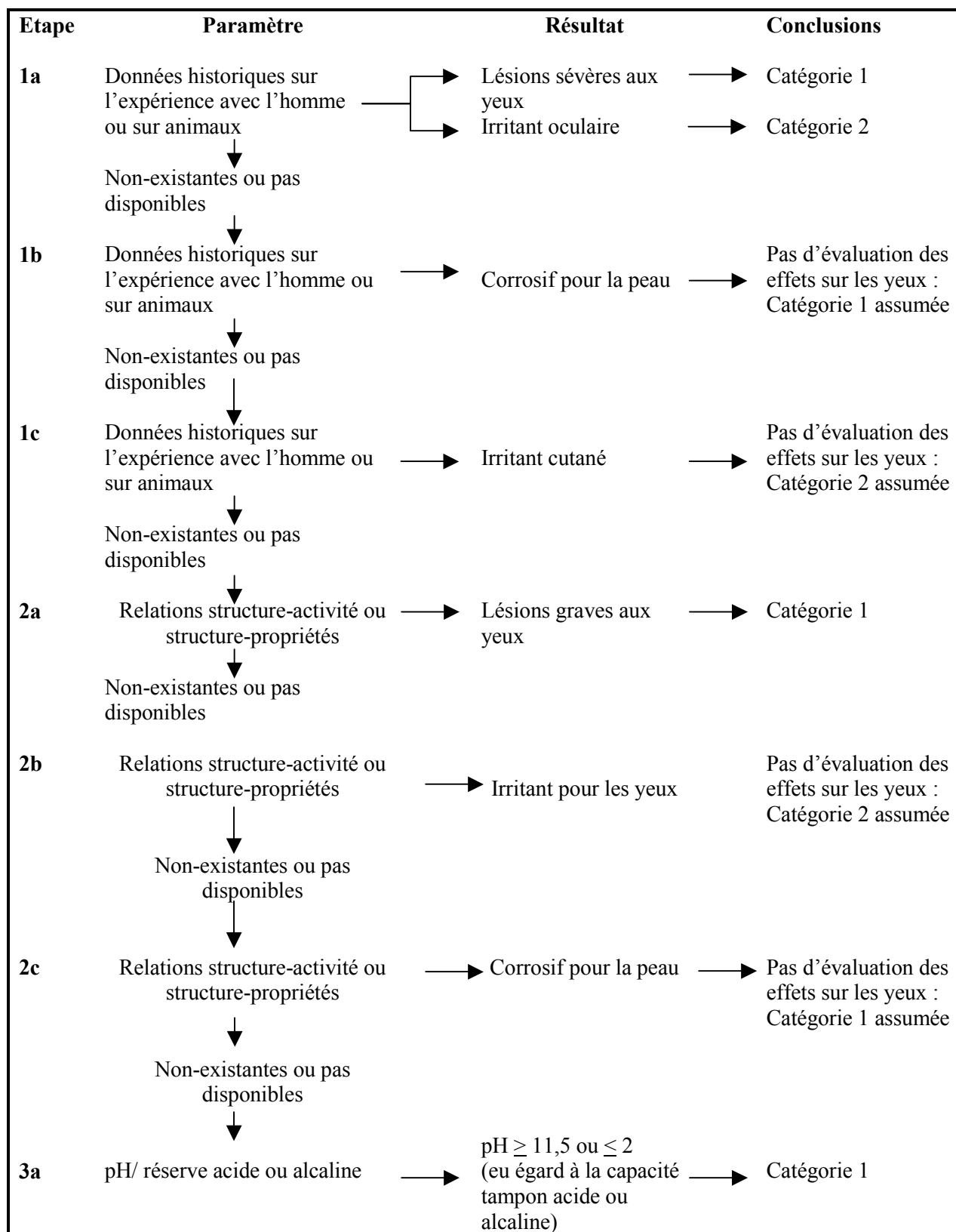
3.3.2.5 Tous les éléments d'information mentionnés, disponibles pour une substance, doivent être pris en compte pour décider de la nécessité de procéder à des essais d'irritation oculaire *in vivo*. Quoique la prise en compte d'un seul paramètre présent dans un schéma d'évaluation peut suffire (ainsi 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 donner de l'importance aux jugements d'experts qui prennent en compte les effets connus sur l'homme, ensuite aux résultats d'essais d'irritation cutanée sur animaux et d'autres essais de validation reconnus. 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 pour les essais et la validation de méthodes autres que celles utilisant des animaux, lors d'un atelier 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 conduire 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. Document ENV/MC/TG(96)9* [<http://www.oecd.org/ehs/test/background.htm>].

Figure 3.3.1 : Stratégie d’essais et d’évaluation de lésions graves aux yeux et irritation des yeux (voir également: “Schéma d’essais et d’évaluation du potentiel de corrosion et irritation cutanées”, figure 3.2.1)



Etape	Paramètre	Résultat	Conclusions
3b	2 < pH < 11,5 (pas de capacité tampon)		
4	Autres informations indiquant une corrosivité cutanée	Oui	Pas d'évaluation des effets sur les yeux : Catégorie 1 assumée
	Non		
5	Y a-t-il un essai <i>in vitro</i> validé de lésions des yeux ?	Non	Allez à l'étape 6
5a	Test <i>in vitro</i> pour irritation oculaire sévère	Lésions oculaires sévères	
	N'est pas un irritant oculaire sévère		
6	Y a-t-il un essai <i>in vitro</i> d'irritation oculaire validé ?	Mais l'essai <i>in vitro</i> d'irritation oculaire sévère était négatif	Allez à l'étape 8
	Non	En l'absence d'essai <i>in vitro</i>	Allez à l'étape 7
	Oui		
6a	Essai <i>in vitro</i> d'irritation oculaire	Irritant oculaire	Catégorie 2
	Pas d'évidence de propriétés irritantes pour les yeux		
7	Evaluez par des essais le potentiel de corrosion cutanée (voir stratégie d'essais d'irritation/ corrosion cutanée)	Corrosif pour la peau	Pas d'évaluation des effets sur les yeux : Catégorie 1 assumée
	Pas corrosif	Lésions sévères aux yeux	Catégorie 1
8	Un essai sur oeil de lapin		
	Pas de lésions importantes	Irritant oculaire	Catégorie 2
9	Un ou deux lapins supplémentaires	Pas d'irritation des yeux	Non classé

NOTES concernant la Figure 3.3.1 :

Étapes 1a et 1b : Données historiques sur l'expérience sur l'homme ou sur les animaux : les informations déjà disponibles sur l'irritation des yeux 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 le produit permet d'identifier le potentiel pour des lésions sévères aux yeux ainsi que pour la corrosion et l'irritation, qu'il s'agisse d'effets cutanés ou oculaires.

- i) L'étape 1a, détermination fiable d'irritation des yeux 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) 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. Ce genre de substances doit être considéré comme occasionnant des dégâts oculaires importants (Catégorie I).

Étape 2a et 2b : Les RSA (Relations structure-activité) et RSP (Relations structure-propriétés) pour l'irritation des yeux et la corrosion cutanée sont répertoriées séparément, mais en réalité elles seront probablement évaluées parallèlement. Dans cette étape il faut appliquer des RSA et RSP validées et acceptées. L'analyse RSA/RSP permet d'identifier un potentiel pour des lésions importantes aux yeux, de la corrosion et de l'irritation tant cutanée qu'oculaire.

- i) L'étape 2a, qui doit fournir une détermination fiable de l'irritation des yeux sur la seule base d'évaluations théoriques, est généralement seulement appropriée pour des substances qui sont des homologues d'agents dont les propriétés sont très bien connues.
- ii) L'étape 2c, l'évaluation théorique de la corrosivité cutanée, des substances corrosives pour la peau ne doivent pas être instillées dans les yeux des animaux car on peut considérer qu'elles provoqueraient également des lésions sévères aux yeux (Catégorie I).

Étape 3 : Les pH extrêmes comme < 2 et > 11.5 sont indicatifs d'effets sévères localisés, et particulièrement en association avec l'évaluation de la capacité tampon acide ou alcaline. Les substances qui ont ces caractéristiques doivent être considérées comme causant des lésions sévères aux yeux (Catégorie I).

Étape 4 : Toutes les informations accessibles doivent être utilisées, y compris l'expérience sur l'homme. Les données sont limitées à celles préexistantes (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 pour évaluer l'irritation oculaire ou des lésions importantes aux yeux (par exemple, l'opacité irréversible de la cornée) qui ont été validées selon des principes et critères agréés sur le plan international (voir 1.3.2 du chapitre 1.3).

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

Etape 7 : En absence de toute autre information pertinente il faut obtenir celle-ci en faisant appel à un essai de corrosion/irritation reconnu sur le plan international, précédant éventuellement un essai d'irritation dans l'oeil du lapin. Il faut agir graduellement. Si cela est possible, il faut le faire en utilisant un essai de corrosion cutanée in vitro validé. Si un tel essai n'est pas disponible, l'évaluation doit être complétée par des essais sur animaux (voir la stratégie d'irritation/corrosion cutanée, paragraphe 3.2.2).

Etape 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 dégats importants aux yeux, des essais complémentaires ne sont pas nécessaires.

Etape 9 : On peut se limiter à ne soumettre que deux animaux 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 d'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 graves aux yeux (Catégorie 1)

Une seule catégorie harmonisée de danger est utilisée pour les substances qui ont le potentiel de causer des lésions importantes aux yeux. 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, des adhésions, le pannus et des interférences avec le fonctionnement de l'iris et d'autres effets qui affectent la vue. Dans ce contexte, on considère que les lésions persistantes sont celles qui ne sont pas totalement réversibles en deça d'une 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 par un essai de Draize sur le lapin car les lésions sévères de cette sorte ne sont généralement pas réversibles en deça de 21 jours.

Tableau 3.3.1 : Catégories d'effets irréversibles sur les yeux

Un irritant oculaire de Catégorie 1 est une substance d'essai qui provoque:

- sur un animal au moins des effets sur la cornée, l'iris ou la conjonctive que l'on prévoit pas être réversibles ou qui ne sont pas totalement réversibles pendant la période d'observation, normalement 21 jours, et/ou
- sur deux au moins des trois animaux soumis à l'essai une réponse positive d'opacité de la cornée ≥ 3 , et/ou iritis > 1.5 ,

et ceci en termes de la moyenne des scores enregistrés 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai.

L'utilisation de données obtenues sur l'homme est traitée au Chapitre 1.1, paragraphe 1.1.2.6, "Object, 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. A l'intérieur de cette catégorie par l'irritation oculaire, il existe une sous-catégorie qui est optionnelle et qui regroupe des substances qui provoquent 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, "Irritant pour les yeux", qui est harmonisée ; d'autres autorités peuvent avoir une préférence pour une distinction plus fine et utiliseront les sous-catégories 2A "Irritant pour les yeux" et 2B "Faiblement irritant pour les yeux".

Tableau 3.3.2: Catégories d'effets réversibles sur les yeux

La Catégorie 2A, irritant pour les yeux, comprend les substances d'essai qui provoquent:

- une réponse positive (en termes de la moyenne des réponses enregistrées 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai) sur au moins deux animaux sur trois soumis à essai relatifs à:
opacité de la cornée ≥ 1 , et/ou
irritation de l'iris -iritis- ≥ 1 , et/ou
rougeur de la conjonctive ≥ 2 , et/ou
oedème de la conjonctive (chemosis) ≥ 2
en termes de la moyenne des scores enregistrés 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai, et
- laquelle réponse est totalement réversible en deçà d'une période d'observation normale de 21 jours.

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.

Lorsque dans un essai, on constate qu'il y a une forte variabilité entre les réponses des animaux, il faut en tenir compte dans la classification.

3.3.3 Critères de classification pour les mélanges

3.3.3.1 *Classification de mélanges pour lesquels des données sont disponibles*

Le mélange sera classé à l'aide des critères applicables aux substances, en prenant en compte les stratégies d'essais et d'évaluation permettant d'élaborer des données pour ces classes de danger.

Contrairement à d'autres classes de danger, il existe pour certains types de produits chimiques d'autres 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 sévères aux yeux et l'irritation oculaire, afin d'obtenir une classification exacte et d'éviter des essais inutiles sur des animaux. Un mélange est classé comme causant des lésions importantes aux yeux (Catégorie oculaire 1) si son pH est inférieur à 2 ou supérieur à 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 importantes aux yeux, il faut en faire la démonstration en procédant à des essais supplémentaires, de préférence en faisant appel à un essai *in vitro* approprié et 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 importantes aux yeux ou de les irriter, mais que des données suffisantes sur les composants individuels et 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*

Dans le cas où un mélange est dilué par une substance qui appartient à une classe de lésions ou irritation oculaires, équivalente à, ou plus faible que, celle du composant le moins dangereux, et qui ne devrait pas altérer le pouvoir corrosif/irritant des autres composants, le mélange peut être classé dans la même catégorie que le mélange d'origine. S'il en est autrement, la méthode exposée au 3.3.3.3 peut être employée.

3.3.3.2.3 *Caractéristiques du lot de fabrication*

En ce qui concerne des lots différents d'un mélange complexe fabriqués par un même fabricant, leur pouvoir irritant et leur capacité à causer des dégâts importants aux yeux peut être assumé identique d'un lot à l'autre, sauf s'il y a une raison de croire qu'il y a une variation telle que la toxicité d'un lot ait pu changer. Si tel est le cas, il s'agit évidemment de procéder à une nouvelle classification.

3.3.3.2.4 *Concentration de mélanges de la catégorie de toxicité la plus élevée pour les lésions aux yeux/irritation*

Si, après essai, un mélange est classé pour les lésions aux yeux dans la catégorie la plus sévère et si la concentration des composants est augmentée, le nouveau mélange reste classé dans la même

catégorie sans essais supplémentaires. Si, après essai, un mélange est classé dans la 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 graves aux yeux) est augmentée, le nouveau mélange 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 de composants identiques, A, B et C, où A et B sont dans la même catégorie de dégâts importants aux yeux et/ou d'irritation et où les concentrations des composants toxicologiquement actifs du mélange C sont intermédiaires à celles en A et B, on assume que le mélange C se trouve dans la même catégorie de lésions oculaires et/ou d'irritation oculaire que A et B.

3.3.3.2.6 *Mélanges essentiellement similaires*

Dans le cas suivant:

- a) Deux mélanges (i) composant A + composant B et
(ii) composant C + composant 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 lésions aux yeux et/ou d'irritation 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) a déjà reçu une classification sur la base de données d'essais, la même classification vaut pour le mélange ii).

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 le 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 importantes aux yeux et l'irritation oculaire, la supposition suivante est admise:

Les composants d'importance d'un mélange sont ceux qui sont présents dans des concentrations de 1% ou plus (en p/p pour les solides, liquides, aérosols 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 de moins de 1% peut encore influencer la classification de danger du mélange pour ce qui est des lésions aux yeux et de l'irritation oculaire.

3.3.3.3.2 La classification des mélanges comme irritant oculaire ou causant des lésions importantes aux yeux, 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 lésions ou d'irritation en

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 force physique de la vaporisation.

fonction de son pouvoir et de sa concentration. Un facteur de pondération de 10 est appliqué aux composants qui, bien que présents à une concentration inférieure à la concentration limite pour la classification en Catégorie 1, contribuent cependant à la classification du mélange comme irritant. Le mélange est classé comme causant des lésions importantes aux yeux ou irritant oculaire lorsque la somme des concentrations de tels composants excède une valeur limite.

3.3.3.3.3 Au tableau 3.3.3 figurent les valeurs limites qui guident la désignation d'un mélange comme causant des lésions importantes aux yeux 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 tensio-actifs. L'approche décrite aux paragraphes 3.3.3.3.1 et 3.3.3.3.2 pourrait être inappropriée car beaucoup de ces substances sont corrosives ou irritantes à des concentrations inférieures à 1%. S'agissant de mélanges contenant des acides ou des bases forts, le pH est le critère de classification (voir paragraphe 3.3.3.1) offrant une meilleure indication des lésions éventuelles aux yeux que les valeurs limites du tableau 3.3.3. Un mélange contenant des composants corrosifs ou irritants qui ne peut pas être classé par l'approche d'additivité explicitée au tableau 3.3.3 à cause de ses caractéristiques chimiques devrait être classé en Catégorie Oculaire 1 si la concentration d'un composant corrosif dépasse 1%, et en Catégorie 2 si la concentration d'un composant irritant dépasse 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 pourtant supérieures aux valeurs limites des tableaux 3.3.3 et 3.3.4. Dans ce cas, le mélange doit être classé en tenant compte de ces données (voir le Chapitre 1.3 en 1.3.3.2 sur l' "*Utilisation de valeurs seuil/limites de concentration*"). Parfois également, lorsqu'on ne s'attend pas à ce que les caractéristiques de lésions/irritation ou les effets réversibles ou irréversibles d'un composant se manifestent à un niveau de concentration supérieur aux valeurs limites des tableaux 3.3.3 et 3.3.4, il faut envisager de procéder à un essai du mélange. Dans ces situations, il faut appliquer la stratégie par étapes décrite au paragraphe 3.3.2 et illustrée par la Figure 3.3.1.

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 de < 1% (corrosif) ou < 3% (irritant), le mélange doit être classé en accord avec ces données (voir sub-section 1.3.3.2 du Chapitre 1.3 "*Classification des substances et des mélanges dangereux*").

Tableau 3.3.3 : Concentrations de composants classés en catégorie cutanée 1 ou en catégories oculaires 1 ou 2 qui mènent à une classification du mélange comme dangereux pour les yeux (catégorie 1 ou 2)

Somme des composants classés en:	Concentration menant à une classification du mélange dans une classe de danger pour les yeux	
	Effets irréversibles	Effets réversibles
	Catégorie 1	Catégorie 2
Catégorie oculaire ou cutanée 1	$\geq 3 \%$	$\geq 1 \%$ mais $< 3\%$
Catégorie oculaire 2/2A		$\geq 10 \%$
(10 x Catégorie oculaire1) + Catégorie oculaire 2/2A		$\geq 10 \%$
Catégorie cutanée 1 + Catégorie oculaire 1	$\geq 3 \%$	$\geq 1 \%$ mais $< 3\%$
10 x (Catégorie cutanée 1 + Catégorie oculaire 1) + Catégorie oculaire 2A/2B		$\geq 10 \%$

Tableau 3.3.4 : Concentrations de composants d'un mélange, auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable, qui mènent à une 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 auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable	$\geq 1 \%$	Catégorie 1
Autres composants irritants de Catégorie 2, y compris des acides et des bases, auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable	$\geq 3 \%$	Catégorie 2

3.3.4 Signalisation du danger

Des considérations générales et spécifiques au sujet des réglementations d'étiquetage sont données au Chapitre 1.4 "*Signalisation des dangers : Étiquetage*". L'annexe 2 présente des tableaux récapitulatifs concernant la classification et l'étiquetage. A l'annexe 3 figurent des exemples de conseils de prudence et symboles qui peuvent être utilisés s'ils sont acceptés par les autorités compétentes.

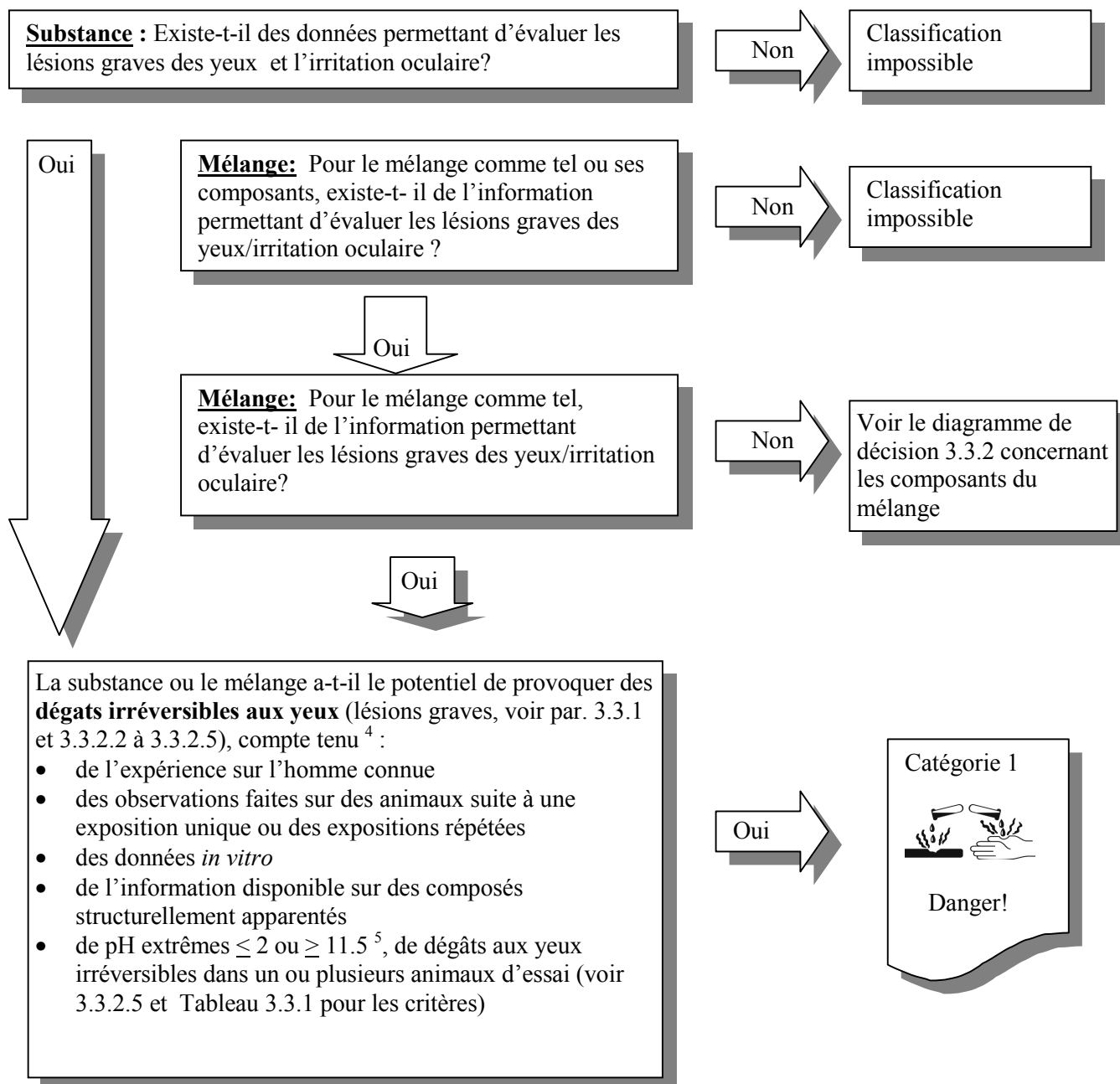
Tableau 3.3.5: Éléments d'une étiquette pour les lésions importantes aux yeux et l'irritation oculaire

	Catégorie 1	Catégorie 2 A	Catégorie 2 B
Symbole	Corrosion	Point d'exclamation	Pas de symbole
Mention d'avertissement	Danger	Attention	Attention
Mention de danger	Provoque des lésions importantes aux yeux	Provoque l'irritation sévère des yeux	Provoque l'irritation des yeux

3.3.5 Procédure de décision pour les lésions graves des yeux et l'irritation oculaire

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système de classification harmonisé, mais est proposée ici à titre d'orientation complémentaire. Il est fortement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères avant et au cours de la procédure logique de décision.

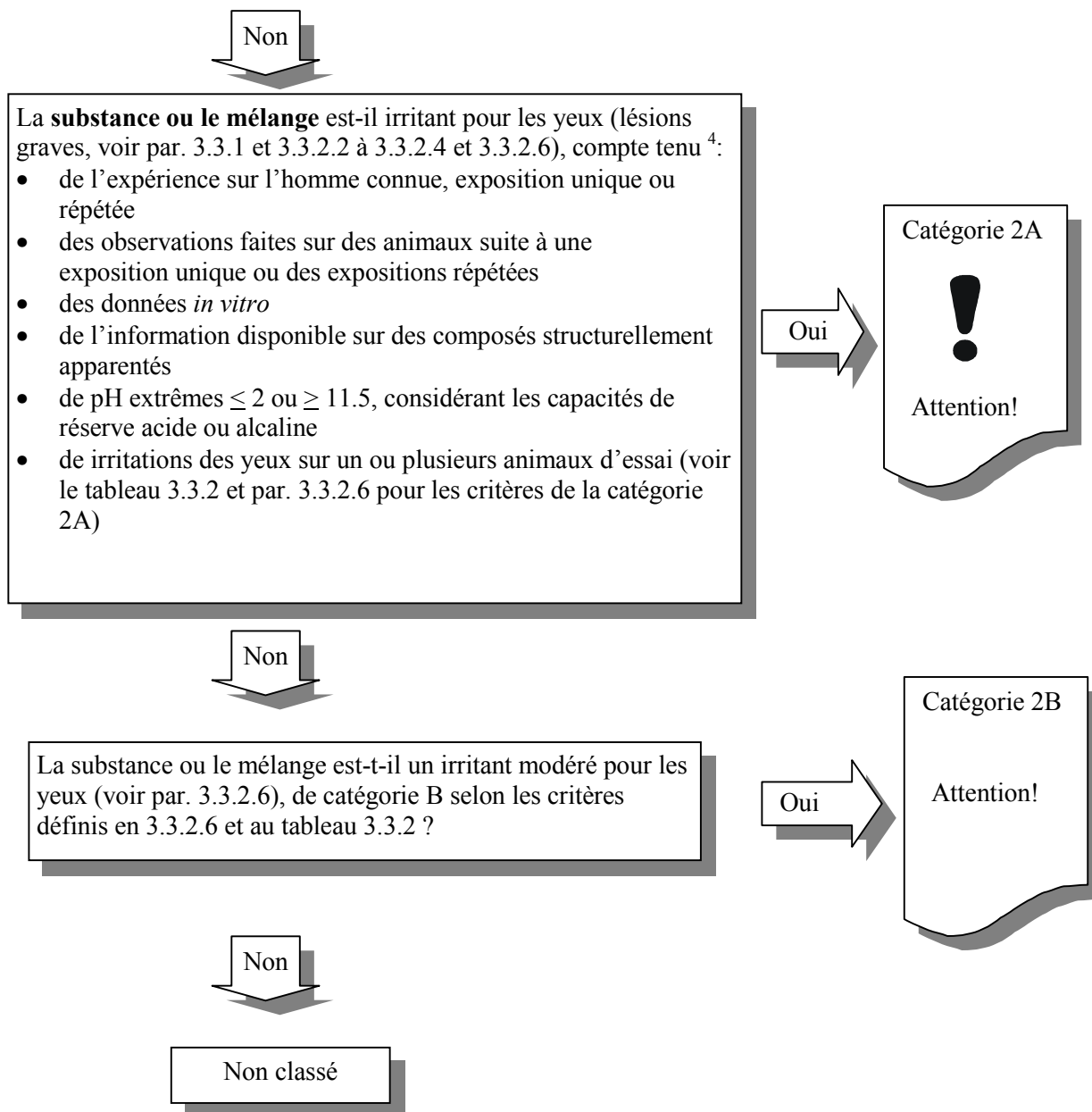
Diagramme de décision 3.3.1 pour les lésions graves des yeux et l'irritation oculaire



Continuez sur la page suivante

⁴ La figure 3.3.1 donne des détails sur la stratégie d'essais et d'évaluation.

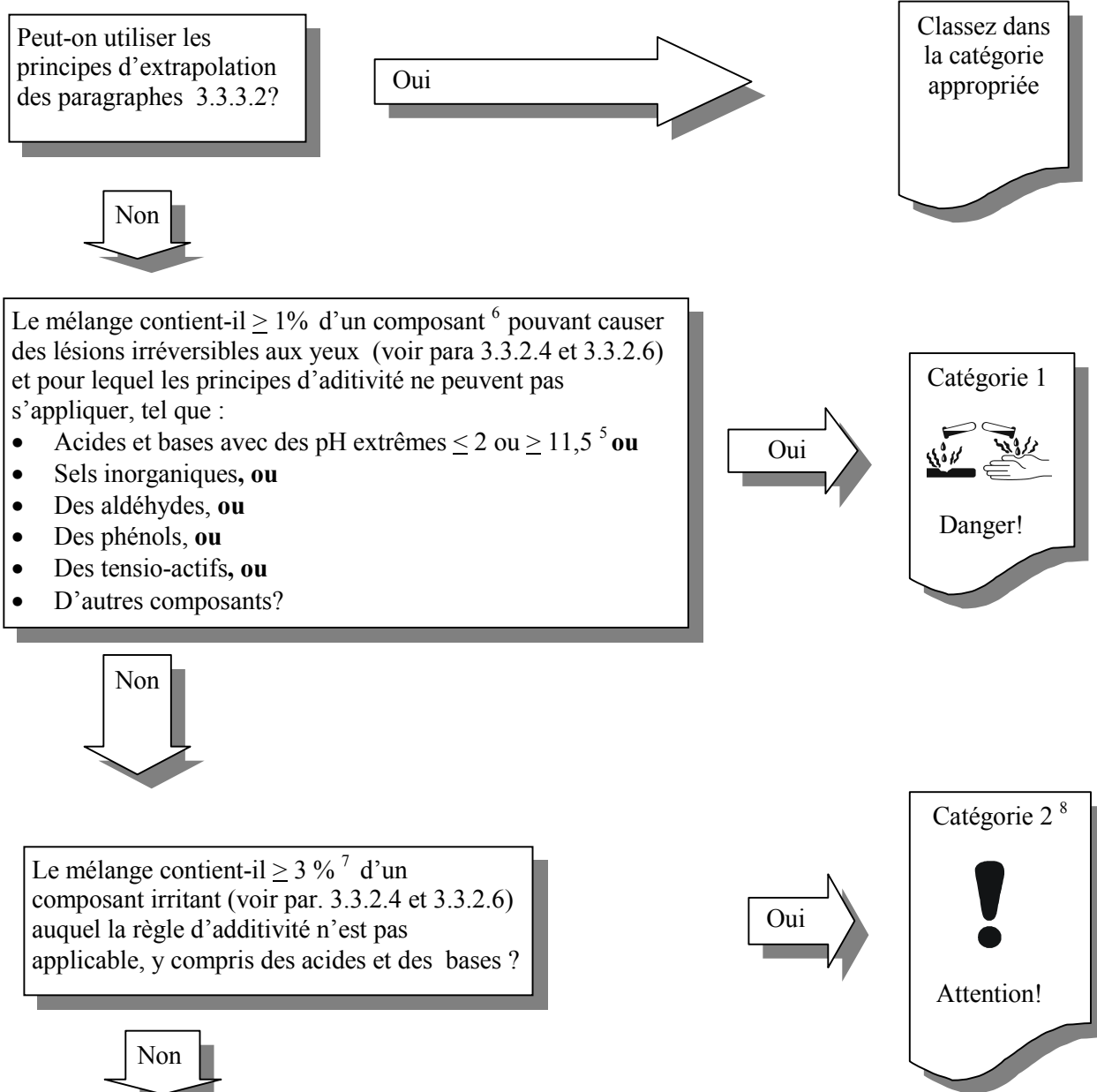
⁵ Tenir compte de la capacité tampon acide ou basique, si approprié.



Continuez sur la page suivante

⁴ La figure 3.3.1 donne des détails sur la stratégie d'essais et d'évaluation

Diagramme de décision 3.3.2 concernant la classification des mélanges sur la base d'information/données sur les composants



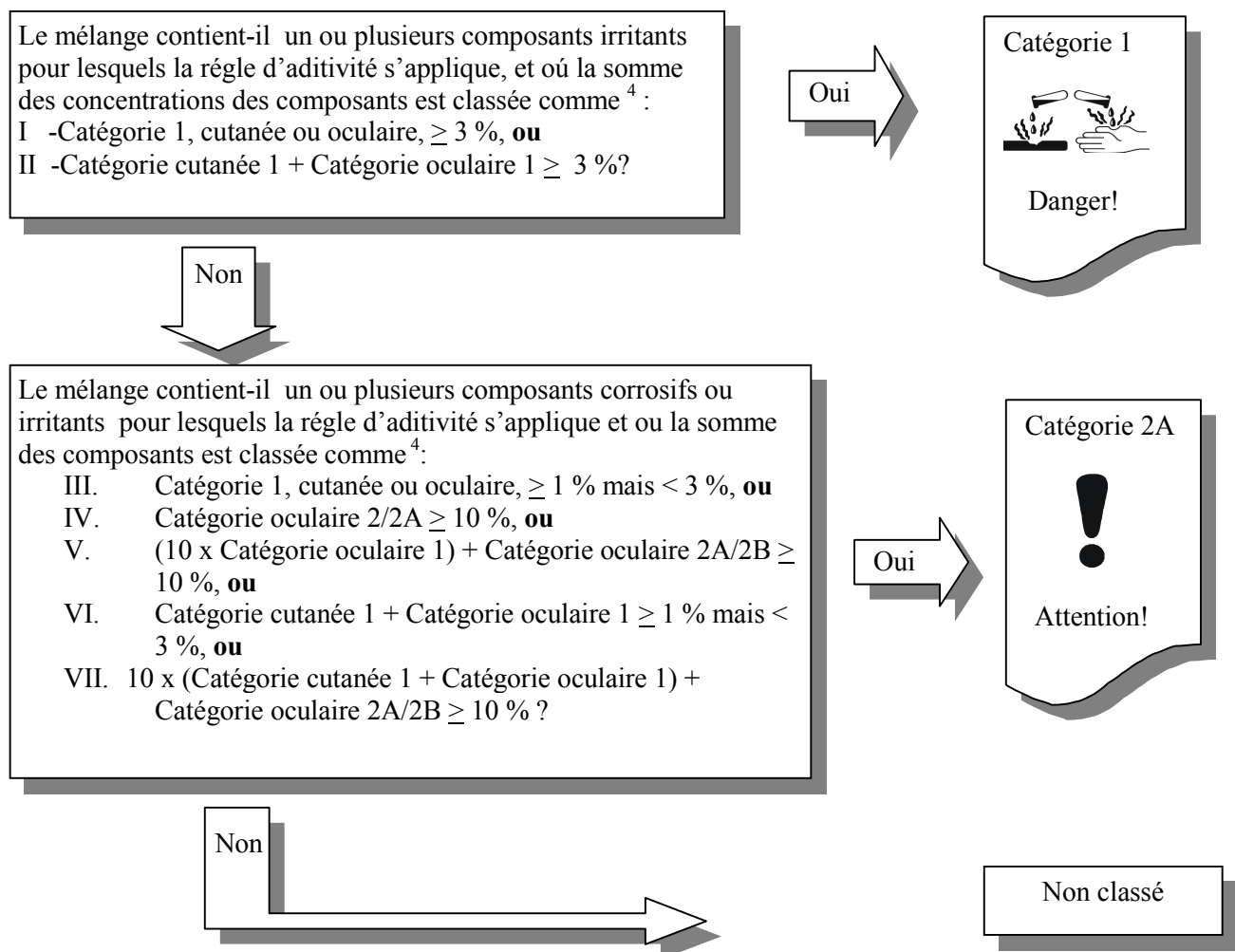
Continuez sur la page suivante

⁵ Tenir compte de la capacité tampon acide ou basique, si approprié.

⁶ Ou, si justifié, inférieur à 1%; voir par. 3.3.3.1.

⁷ Pour des concentrations limites spécifiques, voir en 3.3.3.3.4, et, au chapitre 1.3, le paragraphe 1.3.3.2 sur l'utilisation des valeurs seuil et limites de concentration..

⁸ Si le mélange contient également des composants corrosifs pour lesquels la règle d'additivité s'applique, alors passer à l'étape suivante du diagramme.



⁴ Pour des concentrations limites spécifiques, voir en 3.3.3.3.4, et au chapitre 1.3 le paragraphe 1.3.3.2 sur l'utilisation des valeurs seuil et limites de concentration.

CHAPITRE 3.4

SENSIBILISATION RESPIRATOIRE OU CUTANÉE

3.4.1 Définitions

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

Un *sensibilisant de contact* est une substance qui induit une réaction allergique par contact cutané¹.

3.4.2 Critères de classification des substances

3.4.2.1 *Sensibilisants respiratoires*

3.4.2.1.1 *Catégorie de danger*

Les substances seront classées comme sensibilisants respiratoires (catégorie 1) conformément aux critères décrits ci-dessous :

- S'il existe des données montrant que la substance peut induire une hypersensibilité respiratoire spécifique chez les personnes et/ou
- Si un essai approprié sur animaux a donné des résultats positifs.

3.4.2.1.2 *Données humaines*

3.4.2.1.2.1 La démonstration qu'une substance peut induire 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 trouble doit posséder le caractère clinique d'une réaction allergique. Cependant, il n'est pas nécessaire de démontrer les 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 :

- la taille de la population exposée
- l'ampleur de l'exposition

3.4.2.1.2.3 Les données évoquées ci-dessus pourraient consister en:

- 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 :

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

- un test immunologique *in vivo* (par exemple le test de la piqure épidermique)
 - un essai immunologique *in vitro* (par exemple une analyse sérologique)
 - des études susceptibles de révéler d'autres réactions d'hypersensibilité spécifique lorsque les mécanismes d'action immunologique n'ont pas été prouvés, par exemple une irritation légère récurrente, des réactions induites par des médicaments
 - une structure chimique connexe à celle de substances connues pour provoquer une hypersensibilité respiratoire
- des données fournies par des tests de provocation bronchique ayant donné des résultats positifs avec la substance et conduits conformément à des lignes directrices acceptées pour la détermination d'une réaction d'hypersensibilité spécifique.

3.4.2.1.2.4 Les antécédents cliniques doivent se composer à la fois de 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 du trouble, 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 menés.

3.4.2.1.3 *Études animales*

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

- la mesure de l'immunoglobuline E (IgE) et d'autres paramètres immunologiques spécifiques, par exemple chez la souris;
- des réactions pulmonaires spécifiques chez les cobayes.

² À l'heure actuelle, il n'existe pas de modèles animaux reconnus pour éprouver l'hypersensibilité respiratoire. Les essais sur animaux peuvent être utilisés sous certaines conditions, par exemple une version modifiée de l'essai de maximisation sur le cobaye pour déterminer le pouvoir allergisant relatif des protéines. Toutefois, ces essais restent encore à valider.

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.

3.4.2.2 *Sensibilisants cutanés*

3.4.2.2.1 *Catégorie de danger*

Les substances seront classées comme sensibilisants de contact (catégorie 1) en fonction des critères décrits ci-dessous :

- S'il existe des données montrant que la substance peut induire une sensibilisation par contact cutané chez un nombre élevé de personnes, ou
- Si des essais appropriés sur animaux ont donné des résultats positifs

3.4.2.2.2 *Considérations particulières*

3.4.2.2.2.1 La classification d'une substance doit s'appuyer sur tout ou partie des données suivantes :

- 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 des personnes exposées 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 paragraphe 1.3.2.4.7);
- Épisodes d'eczéma de contact allergique bien documentés, observés normalement dans plus d'une clinique dermatologique.

3.4.2.2.2.2 Des effets positifs relevés chez des personnes ou des animaux justifient en principe une classification. 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 par contact obtenus chez l'être humain proviennent généralement d'études de confirmation de cas ou d'autres études moins 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 des personnes ne peuvent normalement pas servir à infirmer des résultats positifs livrés par des études animales.

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

- Épisodes isolés d'eczéma de contact allergique;
- Études épidémiologiques pas assez fiables, par exemple des études d'où le hasard, les distorsions ou des effets trompeurs n'ont pas été écartés avec un degré de confiance raisonnable;

- 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 paragraphe 3.4.2.2.4.1 de ce chapitre, sont suffisamment proches de la limite pour être considérés comme significatifs;
- Résultats positifs obtenus par des méthodes non-normalisées;
- Résultats positifs obtenus sur des analogues de structure proches.

3.4.2.2.3 *Urticaire de contact immunologique*

Les substances répondant aux critères de classification des sensibilisants respiratoires peuvent en outre provoquer une urticaire de contact immunologique. On envisagera de classer aussi ces substances parmi les sensibilisants de contact, de même que les substances qui provoquent une urticaire de contact immunologique 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 de contact immunologique. Par conséquent, la classification s'appuiera normalement sur des données humaines analogues aux données relatives à la sensibilisation cutanée.

3.4.2.2.4 *Études animales*

3.4.2.2.4.1 Avec une méthode d'essai auxiliaire pour la sensibilisation cutanée, le test est considéré comme positif si au moins 30 pour cent des animaux réagissent. Avec une méthode d'essai non auxiliaire, le test est considéré comme positif si au moins 15 pour cent des animaux réagissent. 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 de les justifier 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. Si ce dernier test donne un résultat positif, il n'est pas toujours nécessaire de pratiquer un autre essai sur le cobaye.

3.4.2.2.4.2 Lors de l'évaluation des données animales produites par des essais conformes aux Lignes directrices de l'OCDE ou à d'autres protocoles équivalents pour la sensibilisation cutanée, la proportion d'animaux sensibilisés peut être prise en considération. Cette proportion reflète le pouvoir sensibilisant d'une substance par rapport à sa dose légèrement irritante. Cette dose est variable suivant les substances. Une évaluation plus appropriée du pouvoir sensibilisant de la substance pourrait être conduite à condition de connaître la relation dose-effet de la substance. Ce domaine demande à être développé.

3.4.2.2.4.3 Certaines substances sont extrêmement sensibilisantes à faible dose, tandis que d'autres ne deviennent sensibilisantes qu'aux doses élevées et après de longues expositions. Aux fins de la classification des dangers, il peut être préférable de faire la distinction entre les sensibilisants forts et modérés. Néanmoins, pour le moment, les essais sur animaux et les autres expériences visant à sous-catégoriser les sensibilisants n'ont pas encore été validés ni acceptés. Par conséquent, la sous-catégorisation ne fait pas encore partie du système de classification harmonisé.

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 les notes 1, 3 et 5 du tableau 3.4.1 de ce chapitre].

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

Si les propriétés sensibilisantes du mélange n'ont pas été éprouvées, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais menés sur des mélanges similaires pour caractériser adéquatement les dangers du mélange, ces données seront utilisées selon les règles d'extrapolation 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.

3.4.3.2.2 *Dilution*

Si le mélange est dilué avec un produit non sensibilisant et qui ne devrait pas affecter le pouvoir sensibilisant des autres composants, le nouveau mélange peut être classé comme équivalent au mélange original.

3.4.3.2.3 *Variation entre les lots*

Les propriétés sensibilisantes d'un lot d'un mélange complexe peuvent être considérées comme largement équivalentes à celle d'un autre lot du même mélange commercial produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf si on a une raison de croire que la composition du mélange varie suffisamment pour modifier les propriétés sensibilisantes du lot. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.4.3.2.4 *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) est déjà classé d'après des données expérimentales, alors le mélange ii) peut être rangé dans la même catégorie de danger.

3.4.3.2.5 *Aérosols*

La forme aérosolisée d'un mélange peut être classée dans la même catégorie de danger que la forme non aérosolisée de ce mélange déjà testée, à condition que le propulseur n'affecte pas le pouvoir sensibilisant du mélange lors de la vaporisation. [Lorsqu'un étiquetage particulier est demandé par les autorités, se reporter aux notes 1, 3 et 5 du tableau 3.4.1 de ce chapitre].

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 de seuil/limite de concentration appropriée établie pour l'effet particulier, comme indiqué au tableau 3.4.1 pour les solides/liquides et les gaz respectivement.

Tableau 3.4.1: Valeurs seuil /limites de concentration de composants classés comme sensibilisants cutanés ou respiratoires dans un mélange qui déclencherait la classification du mélange

Composant classé comme:	Concentrations limites déclenchant la classification du mélange comme:		
	Sensibilisant cutané	Sensibilisant respiratoire	
	Tous états physiques	Solide/Liquide	Gaz
Sensibilisant cutané	≥ 0,1% (Note 1)	-	-
	≥ 1,0% (Note 2)	-	≥
Sensibilisant respiratoire	-	≥ 0,1% (Note 3)	≥ 0,1% (Note 5)
	-	≥ 1,0 % (Note 4)	≥ 0,2% (Note 6)

NOTA 1 : *Si un sensibilisant cutané est présent dans le mélange comme composant à une concentration entre 0,1% et 1,0%, aussi bien une fiche de données de sécurité (FDS) qu'une étiquette seraient normalement requises. La mise en garde sur l'étiquette pour des sensibilisants cutanés entre 0,1% et 1% peut être différente de la mise en garde pour des sensibilisants cutanés à une concentration > 1,0%, en fonction des exigences des autorités compétentes. Tandis que ces valeurs seuil courantes reflètent les systèmes existants actuellement, on s'accorde à reconnaître que dans les cas spéciaux il sera nécessaire de communiquer des informations pour des concentrations inférieures à ces valeurs. [De plus, les autorités compétentes peuvent exiger une phrase spéciale d'étiquetage pour tous les mélanges contenant plus de 0,1% de sensibilisants].*

2: *Lorsqu'un sensibilisant cutané est présent dans un mélange comme composant à une concentration > 1,0%, alors une FDS aussi bien qu'une étiquette seraient normalement toutes deux requises.*

3: *Si un sensibilisant respiratoire solide ou liquide est présent dans un mélange comme composant à une concentration comprise entre 0,1% et 1,0%, alors une FDS aussi bien qu'une étiquette seraient normalement requises. La mise en garde sur l'étiquette pour des sensibilisants respiratoires solides ou liquides compris entre 0,1% et 1,0% peut être différente de la mise en garde pour ces mêmes produits à une concentration >1,0%, en fonction des exigences des autorités compétentes. Tandis que ces valeurs limites reflètent des systèmes existants, il est reconnu que dans des cas spéciaux il sera nécessaire de communiquer des informations à des concentrations inférieures à ces valeurs. [De plus, les autorités compétentes peuvent exiger une phrase spéciale d'étiquetage pour tous les mélanges contenant plus de 0,1% de sensibilisants].*

4: *Si un sensibilisant cutané est présent dans le mélange comme composant à une concentration > 1,0%, alors une FDS aussi bien qu'une étiquette seraient normalement requises.*

5: *Si un sensibilisant respiratoire solide ou liquide est présent dans un mélange comme composant à une concentration entre 0,1% et 0,2%, alors une FDS aussi bien qu'une étiquette seraient normalement requises. La mise en garde sur l'étiquette pour des sensibilisants respiratoires solides ou liquides entre 0,1% et 0,2% peut être différente de la mise en garde pour des sensibilisants respiratoires solides ou liquides à une concentration $\geq 0,2\%$, selon les demandes des autorités compétentes. Tandis que ces valeurs limites reflètent des systèmes existants, il est reconnu que dans des cas spéciaux il sera nécessaire de communiquer des informations à des concentrations inférieures à ces valeurs. [De plus, les autorités compétentes peuvent exiger une phrase spéciale d'étiquetage pour tous les mélanges contenant plus de 0,1% de sensibilisants].*

6: *Si un sensibilisant gazeux est présent dans le mélange comme composant à une concentration > 0,2%, une FDS ainsi qu'une étiquette seraient normalement requises.*

3.4.4 **Signalisation du danger**

Des considérations générales et particulières au sujet des prescriptions d'étiquetage figurent au Chapitre 1.4 "*Signalisation 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 3.4.2 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés comme sensibilisants respiratoires et cutanés d'après les critères exposés dans ce présent chapitre.

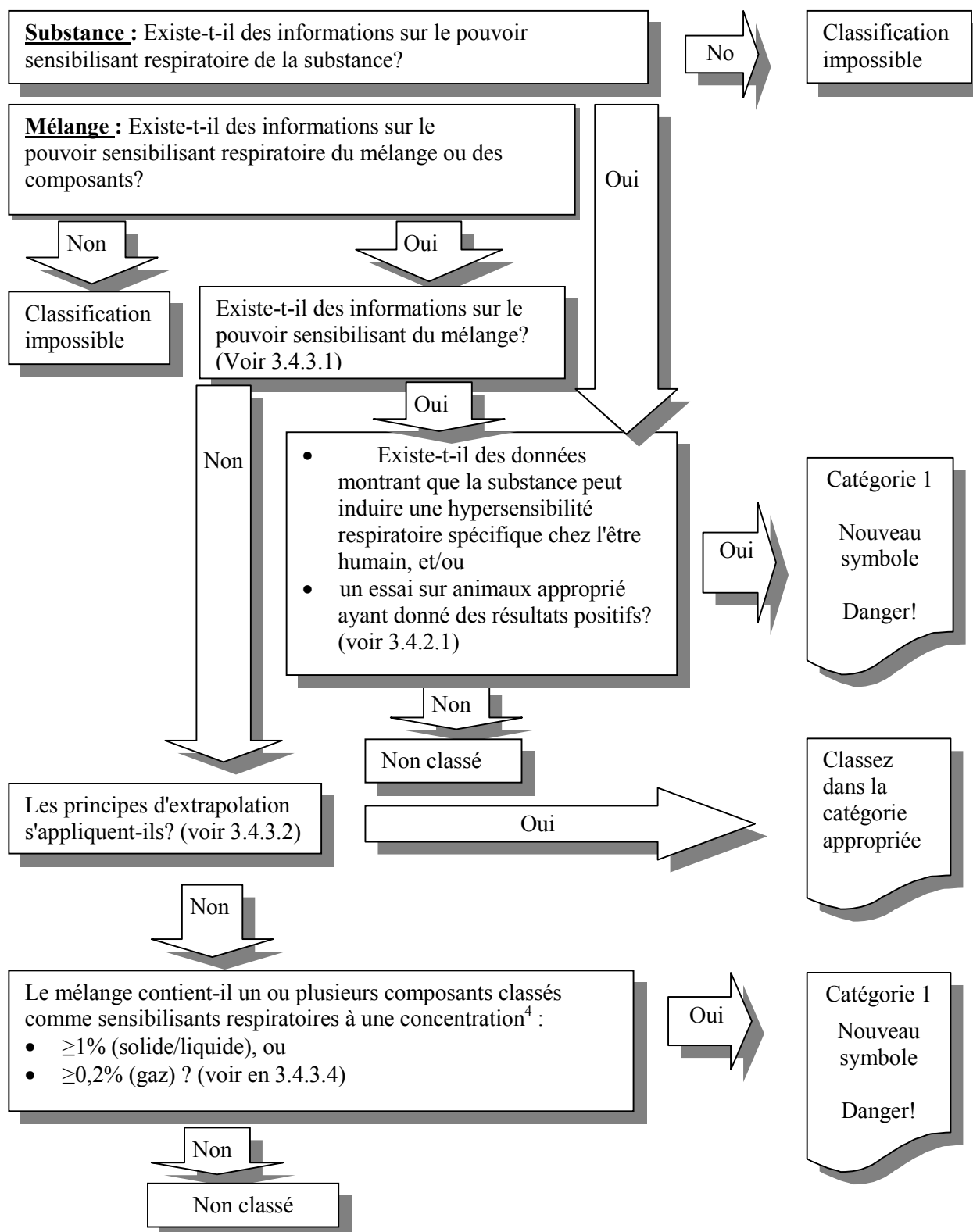
Tableau 3.4.2 : Éléments d'étiquetage attribués aux sensibilisants respiratoires et cutanés

	Sensibilisation respiratoire Catégorie 1	Sensibilisation cutanée Catégorie 1
Symbole	Nouveau symbole de 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 engendrer une allergie cutanée

3.4.5 **Procédure de décision**

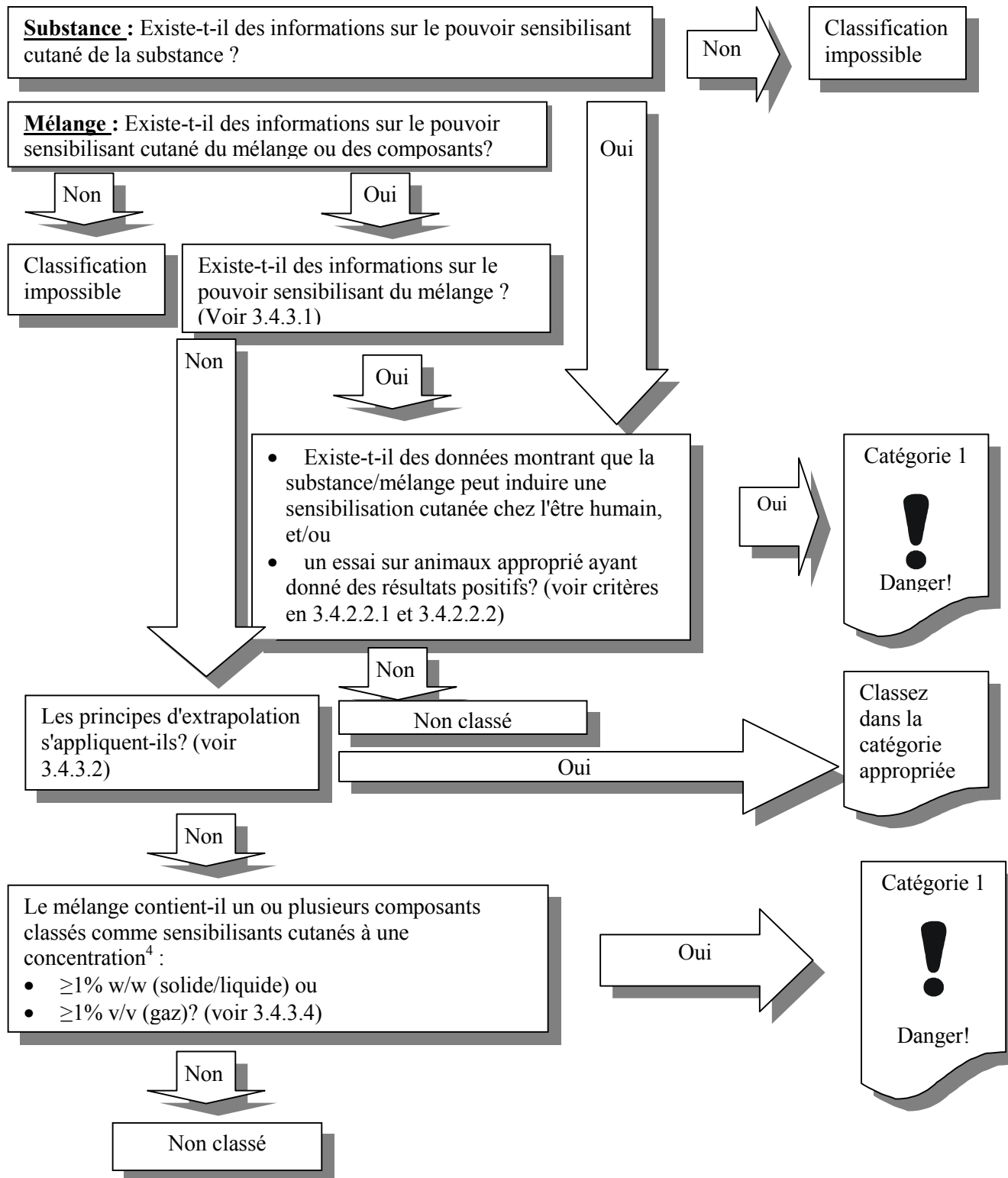
La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système de classification harmonisé, mais est proposée ici à titre d'orientation complémentaire. Il est fortement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères avant et au cours de la procédure logique de décision.

3.4.5.1 *Diagramme de décision 3.4.1 pour la sensibilisation respiratoire*



⁴ Pour les limites de concentrations plus spécifiques, voir "Utilisation des valeurs seuil/limites de concentration" au chapitre 1.3, par. 1.3.3.2

3.4.5.2 *Diagramme de décision 3.4.2 pour la sensibilisation cutanée*



⁴ Pour les limites de concentrations plus spécifiques, voir "Utilisation des valeurs seuil/limites de concentration" au chapitre 1.3, par. 1.3.3.2

CHAPITRE 3.5

POUVOIR MUTAGÈNE SUR LES CELLULES GERMINALES

3.5.1 Définitions et considérations générales

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 mutagenicité/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.

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.

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.

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.

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

CATÉGORIE 1

Substances chimiques 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.

Catégorie 1A : Substances chimiques dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée

Critère : Résultats positifs provenant d'études épidémiologiques humaines.

Catégorie 1B : Substances chimiques à considérer comme induisant des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains

Critères :

- Des essais *in vivo* de mutations héréditaires sur des cellules germinales de mammifères ont donné un (des) résultat(s) positif(s) ; ou
- Des essais *in vivo* 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 *in vivo*, ou de la démonstration que la substance ou (son ou) ses métabolites sont capables d'interagir avec le matériel génétique des cellules germinales; ou
- 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 ait été établie; par exemple, une augmentation de la fréquence de l'aneuploïdie dans les spermatozoïdes des hommes exposés.

CATÉGORIE 2 :

Substances chimiques préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.

Critères :

Résultats positifs livrés par des expériences sur des mammifères et/ou dans certains cas par des expériences *in vitro*, obtenus lors

- d'essais *in vivo* du pouvoir mutagène sur des cellules somatiques de mammifères ; ou
- d'autres essais *in vivo* du pouvoir génotoxique sur des cellules somatiques, étayés par des résultats positifs provenant d'autres essais du pouvoir mutagène *in vitro*.

*NOTE : On envisagera de classer parmi les agents mutagènes de la catégorie 2, les substances chimiques qui donnent des résultats positifs dans les essais *in vitro* du pouvoir mutagène sur des cellules de mammifères et qui présentent une analogie quant à la relation structure chimique-activité avec des agents mutagènes connus des cellules germinales.*

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 produits chimiques en fonction de leur capacité intrinsèque d'induire des mutations dans les cellules germinales. Il ne convient donc pas à l'évaluation (quantitative) du risque associé aux substances chimiques.

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 de 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 sur un locus spécifique de 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 micronucléus sur les erythrocytes de mammifères (OCDE 474)

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 micronucléus 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 «reverse mutation» 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 livrer 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 dans l'étude sur la substance chimique au regard de la voie d'exposition de 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 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 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 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 éprouvé, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais menés sur des mélanges similaires pour caractériser correctement les dangers du mélange, ces données seront utilisées selon les règles 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.

3.5.3.2.2 *Dilution*

Si le mélange est dilué avec un produit qui ne devrait pas affecter le pouvoir mutagène des autres composants sur les cellules germinales, le nouveau mélange peut être classé comme équivalent au mélange original.

3.5.3.2.3 *Variation entre les lots*

Le pouvoir mutagène d'un lot d'un mélange complexe sur les cellules germinales peut être considéré comme largement équivalent à celui d'un autre lot du même mélange commercial produit par et sous le contrôle du même fabricant, sauf si on a une raison de croire que la composition du mélange varie suffisamment pour modifier le pouvoir mutagène du lot sur les cellules germinales. 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) est déjà classé d'après des données expérimentales, alors le mélange ii) peut être rangé dans la même catégorie.

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 menant à une 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 **Signalisation du danger**

Des considérations générales et particulières au sujet des prescriptions en matière d'étiquetage figurent au Chapitre 1.4 "*Signalisation 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	Nouveau symbole de danger pour la santé	Nouveau symbole de danger pour la santé	Nouveau symbole de danger pour la santé
Mention d'avertissement	Danger	Danger	Attention
Mention de danger	Peut engendrer des anomalies génétiques (préciser la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Peut engendrer des anomalies génétiques (préciser la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Soupçonné d'engendrer des anomalies génétiques (préciser 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

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système de classification harmonisé, mais est proposée ici à titre d'orientation complémentaire. Il est fortement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères avant et au cours de la procédure logique de décision.

3.5.5.1 Procédure de décision pour les agents à pouvoir mutagène sur les cellules germinales

Diagramme de décision 3.5.1 pour les substances

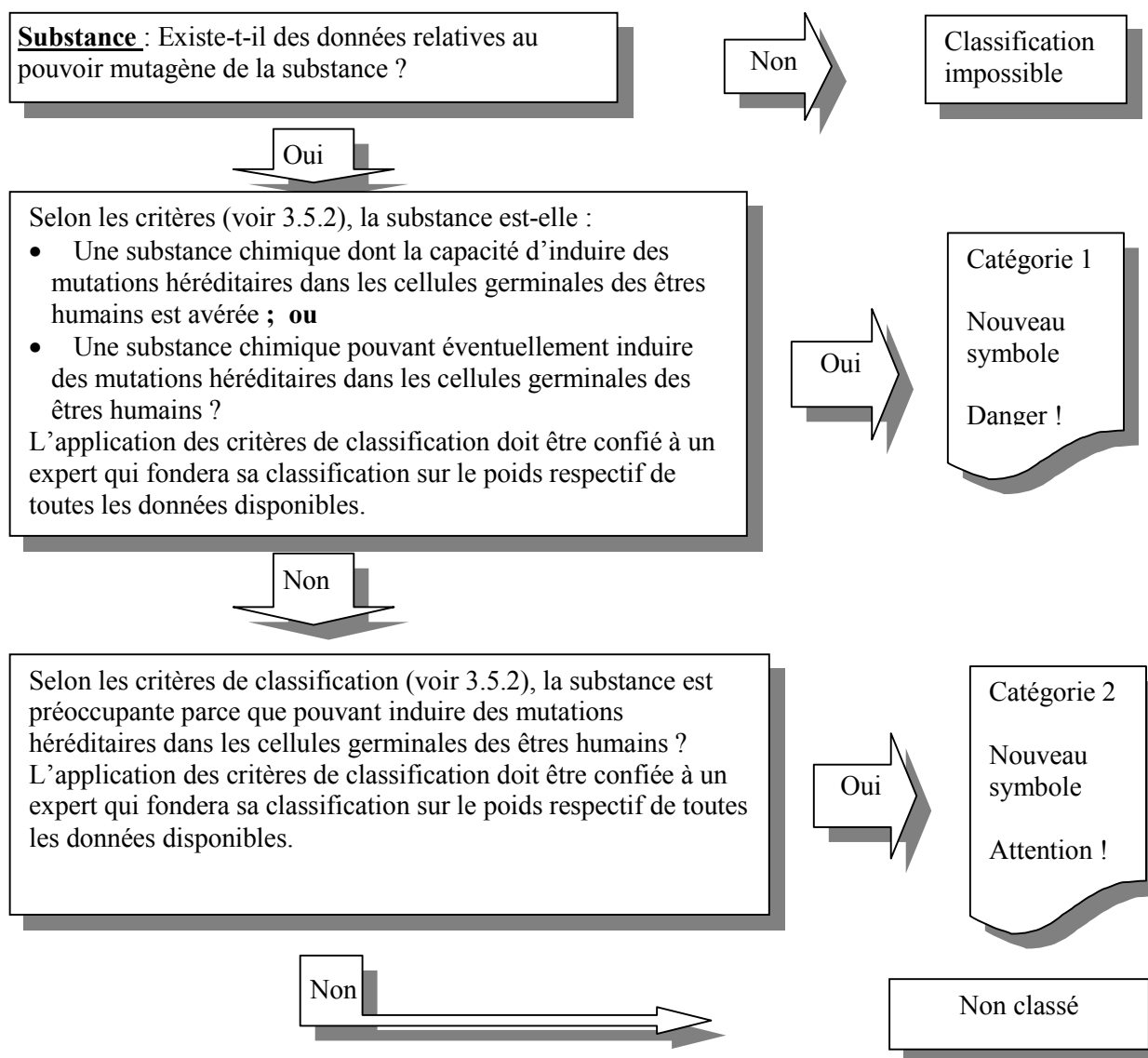
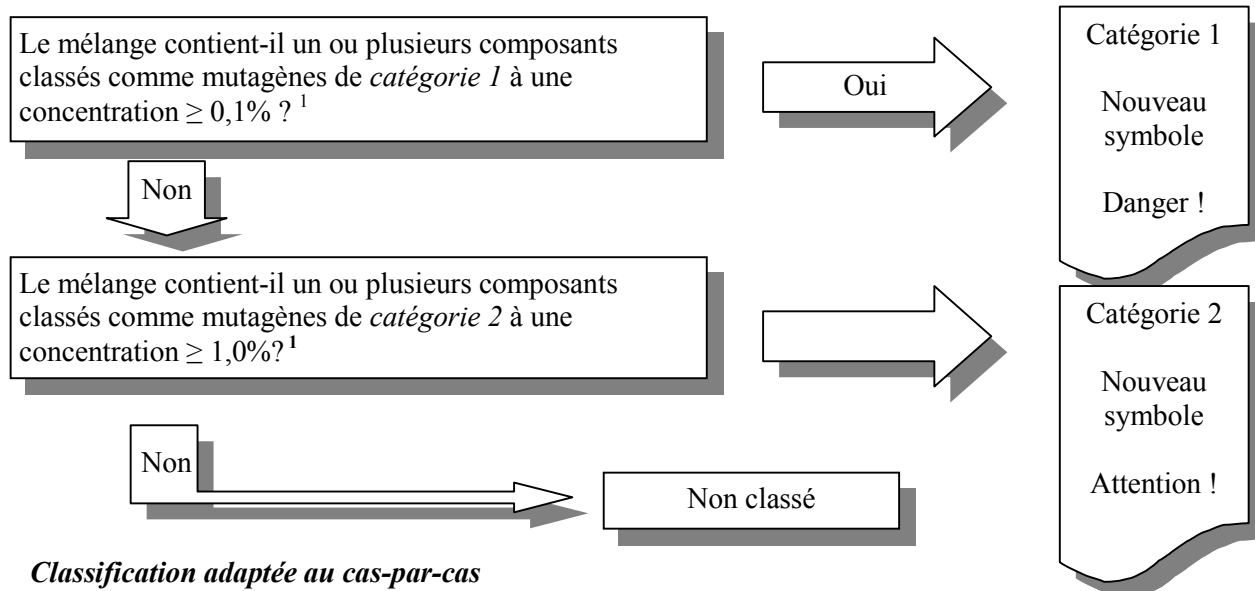
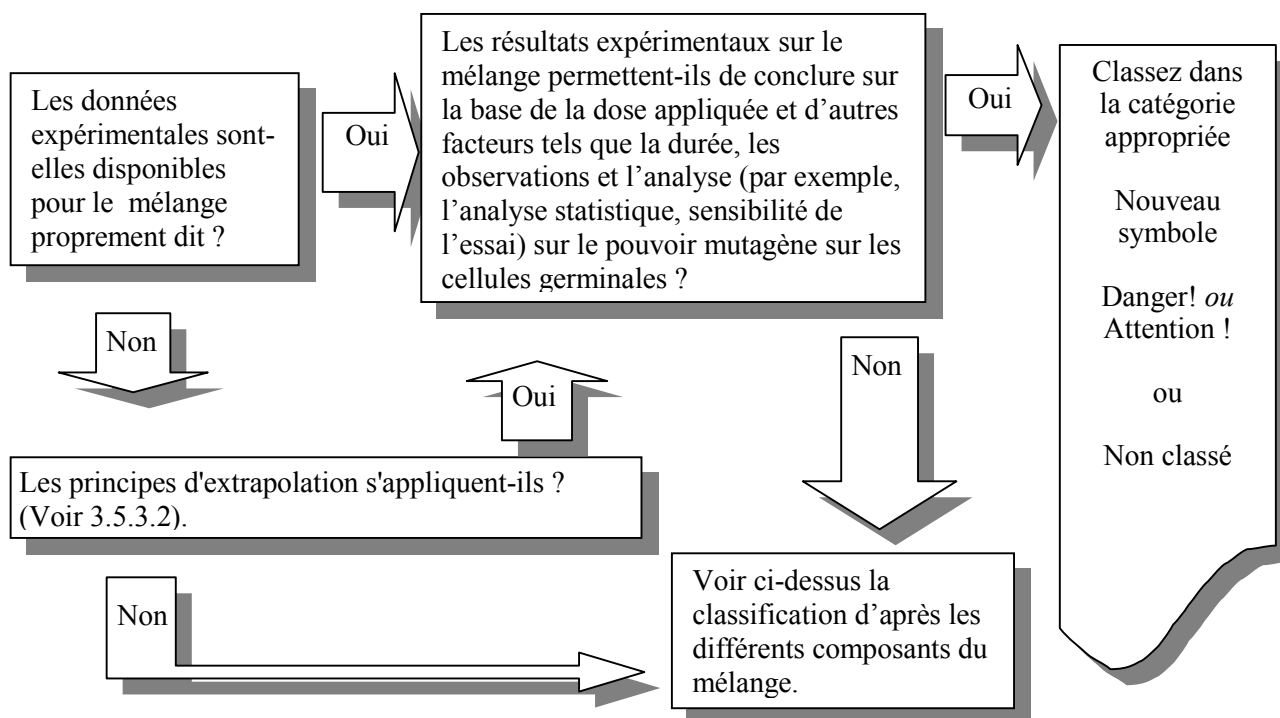


Diagramme de décision 3.5.2 pour les mélanges

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 adaptée au cas-par-cas



¹ Pour les limites de concentrations plus spécifiques, voir « Utilisation des valeurs seuil/limites de concentration » au chapitre 1.3, par .1.3.3.2, et au tableau 3.5.1 de ce chapitre.

3.5.5.2 *Commentaires*

Il est de plus en plus admis que le processus de tumorigenèse induit par des substances chimiques chez les personnes et les animaux passe par des changements 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 Pouvoir cancérigène, chapitre 3.6, paragraphe 3.6.2.5.3).

[page blanche]

CHAPITRE 3.6

POUVOIR CANCÉROGÈNE

3.6.1 Définitions

Le terme «cancérogène» s'applique aux substances chimiques ou aux mélanges de substances chimiques qui induisent des cancers ou augmentent leur incidence. Les substances qui ont engendré des tumeurs bénignes et malignes sur des animaux au cours d'études expérimentales bien conduites sont aussi supposées être cancérogènes ou soupçonnées l'être, sauf s'il apparaît clairement que le mécanisme de la formation des tumeurs n'est pas transposable à l'être humain.

La classification d'une substance dans la catégorie de danger «cancérogène» se fonde sur les propriétés intrinsèques de celle-ci et ne quantifie pas le risque de cancer pour l'être humain associé à l'utilisation de cette substance.

3.6.2 Critères de classification des substances

3.6.2.1 La classification du pouvoir cancérogène répartit les substances chimiques 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

CATÉGORIE 1 : Cancérogènes avérés ou supposés pour l'être humain	
L'affectation d'une substance chimique 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 :	le pouvoir cancérogène de ces substances pour les êtres humains est AVERÉ ; l'affectation des substances dans cette catégorie s'appuie largement sur des données humaines.
Catégorie 1B :	le pouvoir cancérogène de ces substances pour les êtres humains est SUPPOSÉ ; l'affectation des substances dans cette catégorie s'appuie largement sur des études animales.
La classification se fonde sur des données qui peuvent provenir d'études humaines établissant un lien causal entre l'exposition humaine à une substance chimique 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)	
CATÉGORIE 2 : 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 personnes 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 cancérogène 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 mutuel et d'autres données acceptées par les organismes chargés de la réglementation.

3.6.2.3 La classification des cancérogènes 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 cancérogènes pour l'être humain dans différentes catégories de danger.

3.6.2.4 La détermination 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 personnes 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 cancérogène, 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 relatives au pouvoir cancérogène, plusieurs autres facteurs influençant la probabilité qu'une substance pose un risque cancérogène 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 être considérés comme propres à augmenter ou à 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 résultats concernant les tumeurs et les autres facteurs sont à évaluer au cas par cas, à la lumière des autres considérations.

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

- le type de tumeur et l'incidence de fond
- les effets sur des sites multiples
- l'évolution des lésions vers la malignité
- la réduction de la latence tumorale.

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

- Les effets apparaissant chez un seul des deux sexes ou les deux;
- Les effets touchant une seule espèce ou plusieurs ;
- L'existence d'une analogie de structure avec une ou plusieurs substances chimiques pour lesquelles le pouvoir cancérogène est bien étayé;
- Les voies d'exposition ;
- La comparaison de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion entre les animaux d'essai et les êtres humains ;
- La possibilité qu'une toxicité excessive aux doses d'essai engendre un effet trompeur ;
- Le mode d'action et sa pertinence pour l'être humain, tel que mutagénicité, cytotoxicité avec stimulation de croissance, mitogenèse, immunosuppression.

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 constatation d'une activité mutagène *in vivo* peut être le signe que la substance chimique a un pouvoir cancérogène.

3.6.2.5.4 Les autres considérations suivantes s'appliquent à la classification des substances chimiques dans les catégories 1 ou 2. Une substance chimique dont le pouvoir cancérigène n'a pas été testé peut 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 facteurs importants tels que la formation de métabolites communs significatifs, par exemple ceux des colorants benzidiniques.

3.6.2.5.5 La classification doit aussi tenir compte du fait de savoir si la substance chimique est ou n'est pas absorbée par une ou plusieurs voies données ; s'il n'y a que des tumeurs locales sur le site d'administration correspondant à la ou aux voies essayées, et si des essais adéquats démontrent une absence de pouvoir cancérigène suivant d'autres voies importantes.

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 nécessiteront une plus grande marge de manoeuvre que celle autorisée par le système de classification des dangers. Les résultats positifs et statistiquement significatifs de toute étude du pouvoir cancérigène menée suivant de bons principes scientifiques pourront être examinés en vue de leur inclusion dans les fiches de données sur la sécurité des matériaux.

3.6.2.7 Le potentiel de danger relatif d'une substance chimique dépend de sa puissance intrinsèque. La puissance varie beaucoup entre les produits chimiques et il peut être important de tenir compte de ces différences. Il reste un travail à mener : l'étude des méthodes permettant d'estimer la puissance. La puissance cancérigène telle qu'elle est utilisée ici n'exclut pas l'évaluation des risques. Le rapport d'un groupe d'un atelier de l'OMS/PISC sur l'*Harmonisation des approches pour l'évaluation des risques cancérigènes à partir de l'exposition aux produits chimiques* concernant l'élaboration d'un protocole pour l'évaluation des risques cancéreux (1999, Lyon, France) 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 médiées par les récepteurs, les substances chimiques qui ne sont cancérigènes qu'aux doses toxiques et qui ne montrent pas d'activité mutagène. Il est donc nécessaire d'articuler les principes nécessaires à la résolution de ces questions scientifiques qui ont donné lieu à des classifications divergentes dans le passé. La résolution de ces questions permettra d'asseoir la classification de plusieurs cancérigènes sur des bases solides.

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 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 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 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 le pouvoir cancérogène du mélange n'a pas été éprouvé, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais menés sur des mélanges similaires pour caractériser correctement les dangers du mélange, ces données seront utilisées selon les règles 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 le mélange est dilué avec un produit qui ne devrait pas affecter le pouvoir cancérogène des autres composants, le nouveau mélange peut être classé comme le mélange original.

3.6.3.2.3 *Variation entre les lots*

Le pouvoir cancérogène d'un lot d'un mélange complexe peut être considéré comme largement équivalent à celui d'un autre lot du même mélange commercial produit par et sous le contrôle du même fabricant, sauf si on a une raison de croire que la composition du mélange varie suffisamment pour modifier le pouvoir cancérogène du lot. 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 cancérogène 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 cancérogène de B.

Si le mélange i) est déjà classé d'après des données expérimentales, alors le mélange ii) peut être rangé dans la même catégorie.

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 cancérogène s'il contient au moins un composant classé parmi les agents cancérogènes 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 cancérogènes qui déterminent la classification du mélange¹

Composant classé comme :	Valeurs seuil/limites de concentration menant à une classification du mélange comme	
	Cancérogène de la catégorie 1	Cancérogène de la catégorie 2
Agent cancérogène de la catégorie 1	≥ 0,1%	-
Agent cancérogène de la catégorie 2	-	≥ 0,1% (note 1)
		≥ 1,0% (note 2)

NOTA 1 : Si un composant cancérogène de la catégorie 2 est présent dans le mélange à une concentration comprise entre 0,1% et 1,0%, toutes les autorités chargées de la réglementation demanderont que des informations soient reportées sur la fiche de données sur la sécurité du matériau. 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 1,0%, tandis que d'autres ne l'exigeront pas.

2 : Si la concentration d'un composant cancérogène de la catégorie 2 est ≥ 1% dans le mélange, une fiche de données sur la sécurité des matériaux et une mise en garde sur l'étiquetage seront généralement requises.

3.6.4 Signalisation du danger

Des considérations générales et particulières au sujet des prescriptions d'étiquetage figurent au Chapitre 1.4 "*Signalisation 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 3.6.2 ci-dessous présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés comme cancérogènes d'après les critères exposés dans le présent chapitre.

¹ 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.

Tableau 3.6.2 : éléments d'étiquetage attribués au pouvoir cancérigène

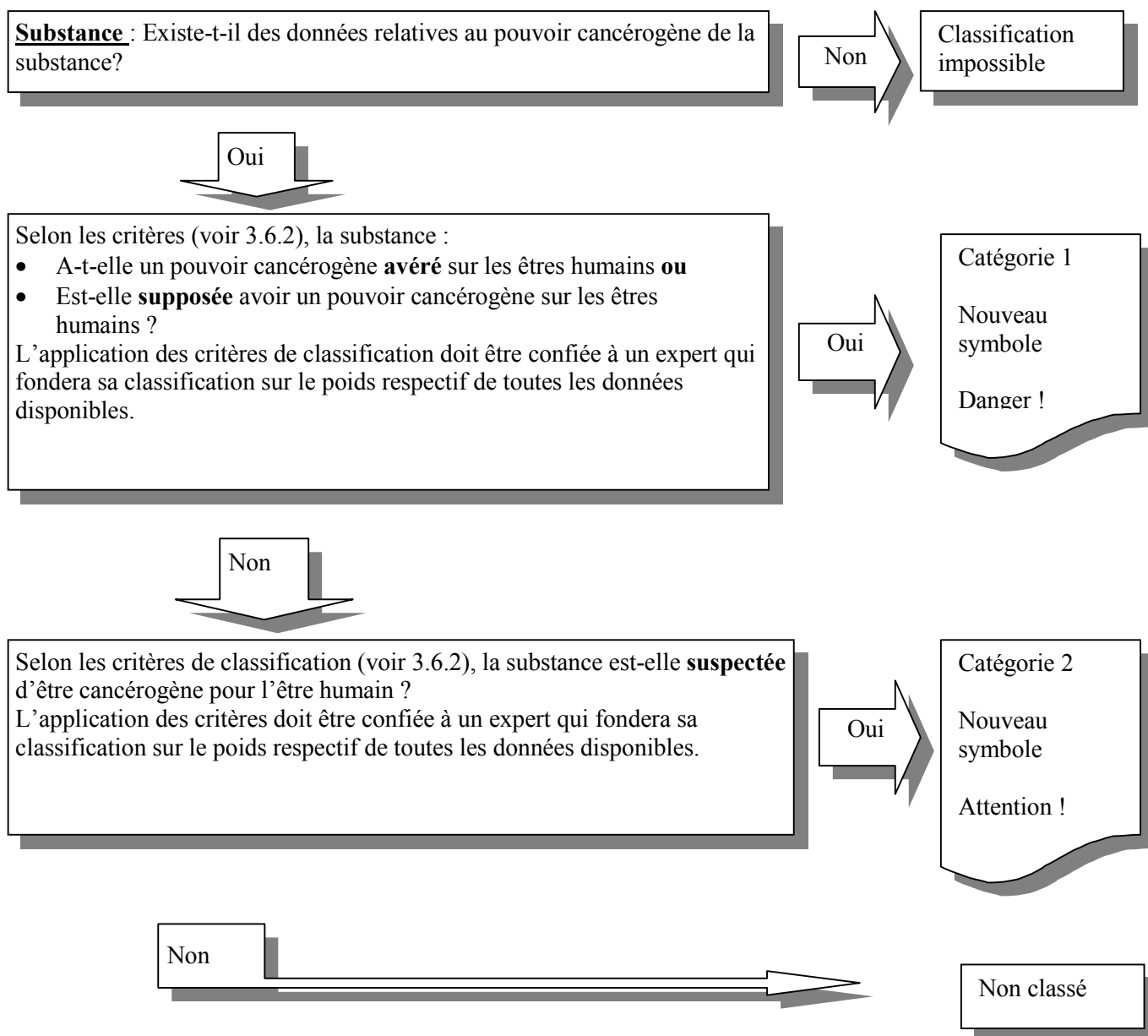
	Catégorie 1A	Catégorie 1B	Catégorie 2
Symbole	Nouveau symbole de danger pour la santé	Nouveau symbole de danger pour la santé	Nouveau symbole de danger pour la santé
Mention d'avertissement	Danger	Danger	Attention
Mention de danger	Peut provoquer le cancer (préciser la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Peut provoquer le cancer (préciser la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Soupçonné de provoquer le cancer (préciser 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 de classification harmonisé, mais est proposée ici à titre d'orientation complémentaire. Il est fortement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères avant et au cours de la procédure logique de décision.

3.6.5.1 Procédure logique de décision pour le pouvoir cancérogène

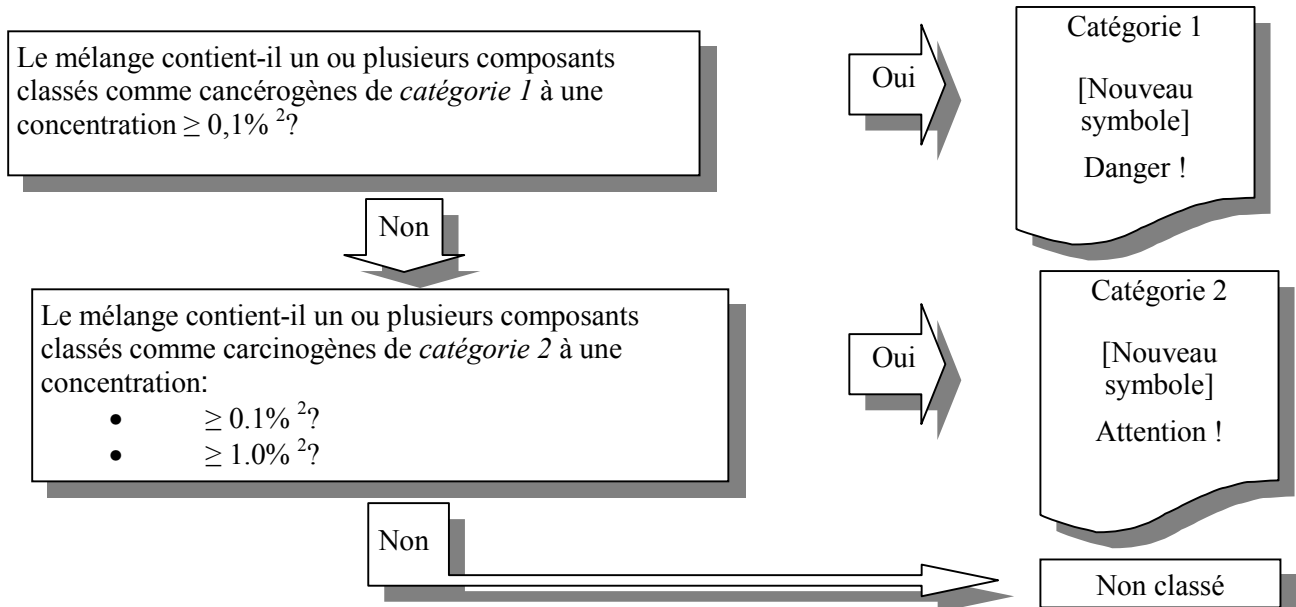
Diagramme de décision 3.6.1 pour les substances



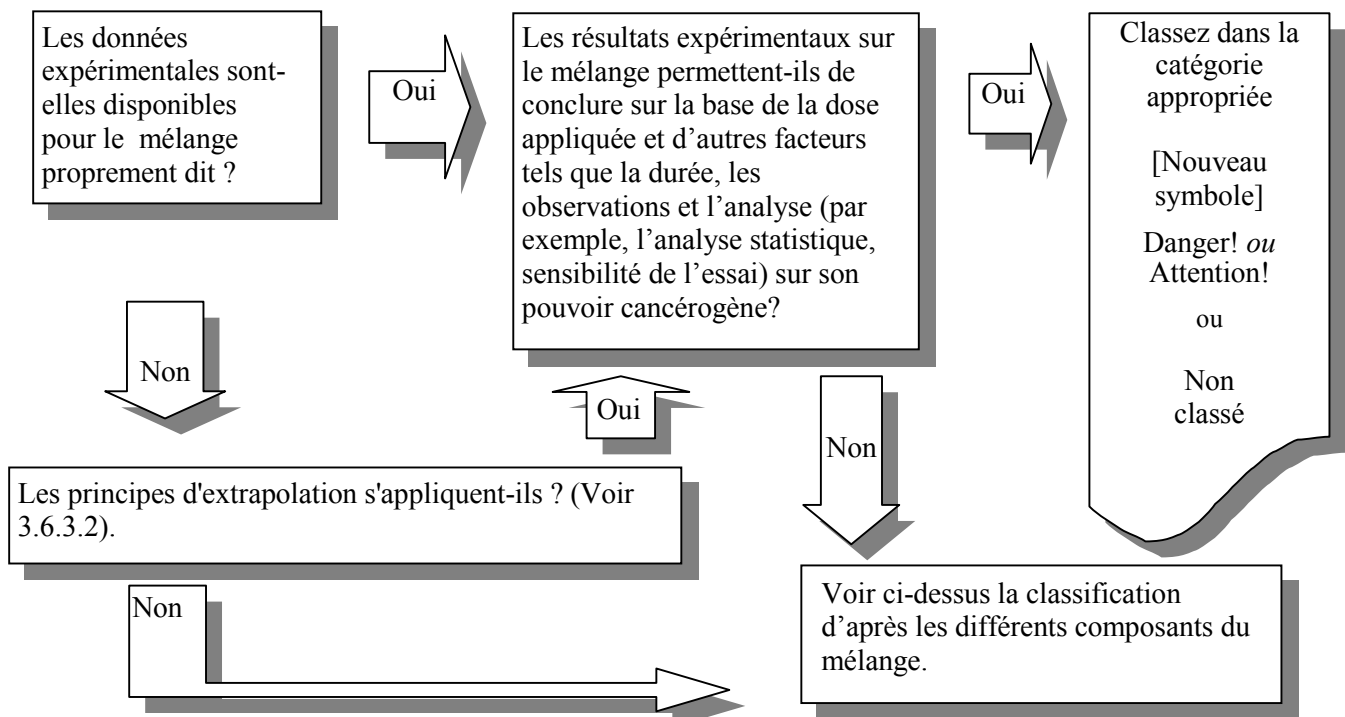
Continuez sur la page suivante

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, 3.6.3.1-3.6.3.2



Classification adaptée au cas-par-cas



² Pour les limites de concentrations plus spécifiques, voir "Utilisation des valeurs seuil/limites de concentration" au chapitre 1.3, para. 1.3.3.2, et tableau 3.6.1 de ce chapitre.

3.6.5.2 *Commentaires et informations complémentaires*³

Les paragraphes 3.6.5.2.1 et 3.6.5.2.2⁴ ci-dessous sont des extraits de monographies du Programme de monographies «Evaluation of the Strength of Evidence for Carcinogenicity Arising from Human and Experimental Data» (titre original, non traduit en français) du Centre international de la recherche sur le cancer (CIRC).

3.6.5.2.1 *Pouvoir cancérigène pour l'être humain*

3.6.5.2.1.1 La force probante des données sur le pouvoir cancérigène provenant 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 sur le pouvoir cancérigène de l'Équipe spéciale de l'OCDE sur l'harmonisation de la classification et de l'étiquetage a considéré 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, la distorsion et les effets trompeurs peuvent être exclus avec un degré de confiance raisonnable;
- b) Indication d'un effet cancérigène (résultats limités): 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 de l'OCDE, mais à propos de laquelle le hasard, la distorsion et des effets trompeurs ne peuvent être exclus avec un degré de confiance raisonnable.

3.6.5.2.1.2 Dans certains cas, les catégories susmentionnées peuvent être utilisées pour classer le degré de force probante de données sur le pouvoir cancérigène sur des organes ou des tissus particuliers.

3.6.5.2.2 *Effet cancérigène sur des animaux de laboratoire*

La force probante des données sur le pouvoir cancérigène 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 et l'incidence accrue des néoplasmes malins ou d'une combinaison appropriée de néoplasmes bénins et malins dans a) deux ou plusieurs espèces animales ou b) 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

³ Les informations et les orientations qui suivent proviennent du document intégré de l'OCDE sur l'harmonisation de la classification et de l'étiquetage. Elles 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 de ce chapitre

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'action 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.

[page blanche]

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 adoptées par l'Atelier de l'OCDE/PISC sur l'harmonisation de l'évaluation des risques de toxicité pour la reproduction et le développement, Carshalton, Royaume-Uni, 17-21 octobre 1994¹, ont été adaptées ci-dessous. Pour des raisons de classification, les phénomènes connus d'induction d'effets génétiques héréditaires dans la descendance sont abordés au Chapitre 3.5 (Pouvoir mutagène 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 ce système de classification, la toxicité pour la reproduction est subdivisée en deux catégories d'effets :

- Effets néfastes sur la capacité de reproduction
- Effets néfastes sur le développement des descendants

3.7.1.2 *Effets néfastes sur la capacité de reproduction*

Il s'agit de tout effet d'une substance chimique interférant avec la capacité de reproduction. 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, la fertilité et la parturition, la sénescence reproductive prématurée, ou des modifications d'autres fonctions qui dépendent de l'intégrité du système reproducteur.

Les effets néfastes sur ou via l'allaitement peuvent aussi être inclus dans la toxicité pour la reproduction, mais sont traités séparément (voir en 3.7.2.1) parce qu'il est souhaitable de disposer d'une catégorie de classification des 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, 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 de substances 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 stade de la vie de l'organisme. Les principales manifestations de la

¹ OECD Monograph Series on Testing and Assessment No. 17, 1998 (pas de version française)

toxicité pour le développement comprennent a) la mort de l'organisme en développement, b) les anomalies structurelles, c) les défauts de croissance et d) 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 chimiques dans une ou deux catégories. Les effets sur la capacité de reproduction et sur le développement sont traités séparément.

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

<p>CATÉGORIE 1 : Produit toxique avéré ou supposé pour la reproduction ou le développement humains</p> <p>Cette catégorie englobe des substances dont les effets néfastes sur la capacité de reproduction 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 d'avoir une forte présomption sur la capacité 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>).</p>
<p>CATÉGORIE 1A : Substances dont les effets néfastes sur la capacité de reproduction ou le développement des êtres humains sont connus. Le classement d'une substance dans cette catégorie s'appuie largement sur des études humaines.</p>
<p>CATÉGORIE 1B : Substances dont les effets néfastes sur la capacité de reproduction ou le développement des êtres humains sont supposés. Le classement d'une substance dans cette catégorie s'appuie largement sur des études animales. Les résultats des études animales doivent démontrer clairement que les effets toxiques affectent spécifiquement la reproduction 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.</p>
<p>CATÉGORIE 2 : Substance suspectée d'être toxique pour la reproduction ou le développement humains</p> <p>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 indiquant un effet indésirable sur la capacité de reproduction 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.</p>

Figure 3.7.1 (b) : Catégorie de danger pour les effets sur la lactation**EFFETS SUR OU VIA L'ALLAITEMENT**

Les **effets sur ou via l'allaitement** sont regroupés dans une catégorie distincte. Il y a une absence d'informations reconnue pour beaucoup de substances, au sujet des 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 ou le développement s'applique aux substances qui possèdent la propriété intrinsèque de nuire spécifiquement à la reproduction ou au développement. Les substances qui ne produisent cet effet que comme conséquence secondaire et non spécifique d'autres effets toxiques ne devraient pas être reprises 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 distorsion et les effets trompeurs 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 ensemble. 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 sur le plan chimique à la substance à l'étude peut aussi être prise en compte dans la classification, surtout lorsque les informations sur la substance sont maigres. 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 intergroupe, le nombre d'effets observés, la pertinence de la voie d'administration pour l'être humain et l'absence de distorsion. La détermination du poids des données se fonde aussi bien sur les résultats positifs que négatifs, qui sont traités ensemble. 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 au paragraphe 3.7.2.2.3).

3.7.2.3.2 Des études de cinétique de toxicité 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 de cinétiques de toxicité 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 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'agissant 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 pour la mère, parallèlement à tous les autres facteurs qui pourraient fort bien 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 des 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 à l'égard de la mère ne doit pas servir de prétexte pour 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 structurelles. Dans certaines situations, il est raisonnable de supposer que la toxicité pour la reproduction est une conséquence secondaire de la toxicité pour la mère et de ne pas tenir compte des effets, 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 pour la mère*

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 pour la mère. Cette question est complexe en raison des incertitudes qui entourent la relation entre la toxicité pour la mère et le résultat du développement. Elle doit être tranchée par un expert qui pondérera les résultats en utilisant toutes les études disponibles afin de déterminer le degré d'influence attribuable à la toxicité pour la mère, lorsqu'il interprétera les 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 pour la mère, 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 pour la mère 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 des résorptions et certaines malformations dans certaines souches de certaines espèces. 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 pour la mère, 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 pour 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, une létalité de l'embryon ou du fœtus, 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 pour la mère 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 chimique 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 pour la mère 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 pour la mère, ne déboucheront pas nécessairement sur la classification de la substance.

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

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.

Indice d'accouplement (nombre d'animaux présentant un bouchon vaginal ou des traces de sperme/nombre d'animaux accouplés × 100) ²

Indice de fertilité (nombre de femelles avec implantation/nombre d'accouplements × 100) ²

Durée de la gestation (si les femelles ont eu la possibilité de mettre bas)

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 terminal diminuée du poids de l'utérus gravide (ou la somme des poids des fœtus), peut indiquer si l'effet est maternel ou intra-utérin. Chez les lapins, l'augmentation du poids corporel risque de ne pas être un bon indicateur de la toxicité pour la mère, en raison de la fluctuation naturelle du poids corporel des femelles gestantes.

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 pour la mère, notamment si la substance d'essai est administrée par le biais du 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 pour la mère ou, tout simplement, une inappétence pour la substance d'essai présente dans la nourriture ou l'eau.

Évaluations cliniques (signes cliniques, marqueurs, hématologie et études de chimie clinique) : Lors de l'évaluation de la toxicité pour la mère, 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 d'intoxication maternelle : coma, prostration, hyperactivité, perte du réflexe de redressement, ataxie ou respiration difficile.

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'examen 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 pour la mère.

² Il est admis que cet indice peut aussi être affecté par le mâle.

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 capacité de reproduction 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 s'appuyer en premier sur des données 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 des cinétiques de toxicité sont tellement marquées qu'il est certain que la propriété toxique ne s'exprimera pas chez les personnes, il n'y a pas lieu de classer la substance qui exerce un effet néfaste sur la reproduction d'animaux de laboratoire.

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 la production d'un effet nuisible peut être considérée comme en dehors des critères qui mènent à la classification. Cependant, il n'y avait aucun accord dans le groupe de travail l'OCDE concernant l'inclusion dans les critères d'une dose précise comme dose limite. Quelques lignes directrices indiquent une dose imite précise, d'autres lignes directrices mentionnent que des doses plus élevées peuvent être nécessaires si l'exposition humaine est telle que l'intervalle de dose d'exposition adéquate ne serait pas atteinte. En outre, en raison des différences des cinétiques de toxicité 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 nuisibles 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 pas normalement à la classification, à moins que d'autres informations soient disponibles, par exemple des cinétiques de toxicité indiquant que les humains peuvent être plus sensibles que des 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 d'essai, par exemple dans la ligne directrice de l'OCDE pour des études de toxicité pour 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 précise comme dose limite 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 de 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 éprouvée, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais menés sur des mélanges similaires, pour caractériser correctement les dangers du mélange, ces données seront utilisées selon les règles 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.

3.7.3.2.2 *Dilution*

Si le mélange est dilué avec un produit qui ne devrait pas affecter la toxicité pour la reproduction des autres composants, le nouveau mélange peut être classé comme équivalent au mélange original.

3.7.3.2.3 *Variation entre les lots*

La toxicité pour la reproduction d'un lot d'un mélange complexe peut être considérée comme largement équivalente à celle d'un autre lot du même mélange commercial produit par et sous le contrôle du même fabricant, sauf si on a une raison de croire que la composition du mélange varie suffisamment pour modifier la toxicité pour la reproduction du lot. 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) est déjà classé d'après des données expérimentales, alors le mélange ii) peut être rangé dans la même catégorie.

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

Le mélange sera classé comme 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.

Tableau 3.7.1 : Valeurs seuil/limites de concentration des composants d'un mélange classés comme toxiques pour la reproduction qui déterminent la classification du mélange.³

Composant classé comme :	Valeurs seuil/limites de concentration menant à une classification du mélange comme	
	Toxique pour la reproduction de catégorie 1	Toxique pour la reproduction de catégorie 2
Toxique pour la reproduction de catégorie 1	≥ 0,1% (note 1)	
	----- ≥ 0,3% (note 2)	
Toxique pour la reproduction de catégorie 2	-	≥ 0,1% (note 3)
		----- ≥ 3,0% (note 4)

NOTA 1 : Si un toxique pour la reproduction de la catégorie 1 est présent 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 la concentration d'un toxique pour la reproduction de la catégorie 1 dans le mélange est ≥ 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 la concentration d'un toxique pour la reproduction de la catégorie 2 dans le mélange est ≥ 3,0%, une fiche de données de sécurité et une mise en garde sur l'étiquetage seront généralement requises.

³ 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.

3.7.3.4 *Critères de classification des mélanges contenant des substances ayant une incidence sur l'allaitement*⁴

À ce jour, il n'existe pas encore de critères harmonisés pour la classification des mélanges renfermant des substances ayant des effets sur l'allaitement. La base de données correspondant à cette catégorie de danger est très mince et il faudra apprendre à utiliser cette catégorie dans le système harmonisé avant de pouvoir aborder la question de la classification des mélanges contenant des composants susceptibles de contaminer le lait maternel. Cette question pourra être examinée ultérieurement.

3.7.4 **Signalisation du danger**

Des considérations générales et particulières au sujet des prescriptions en matière d'étiquetage figurent au Chapitre 1.4 "*Signalisation 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.

Tableau 3.7.2 : Éléments d'étiquetage attribués aux toxiques pour la reproduction

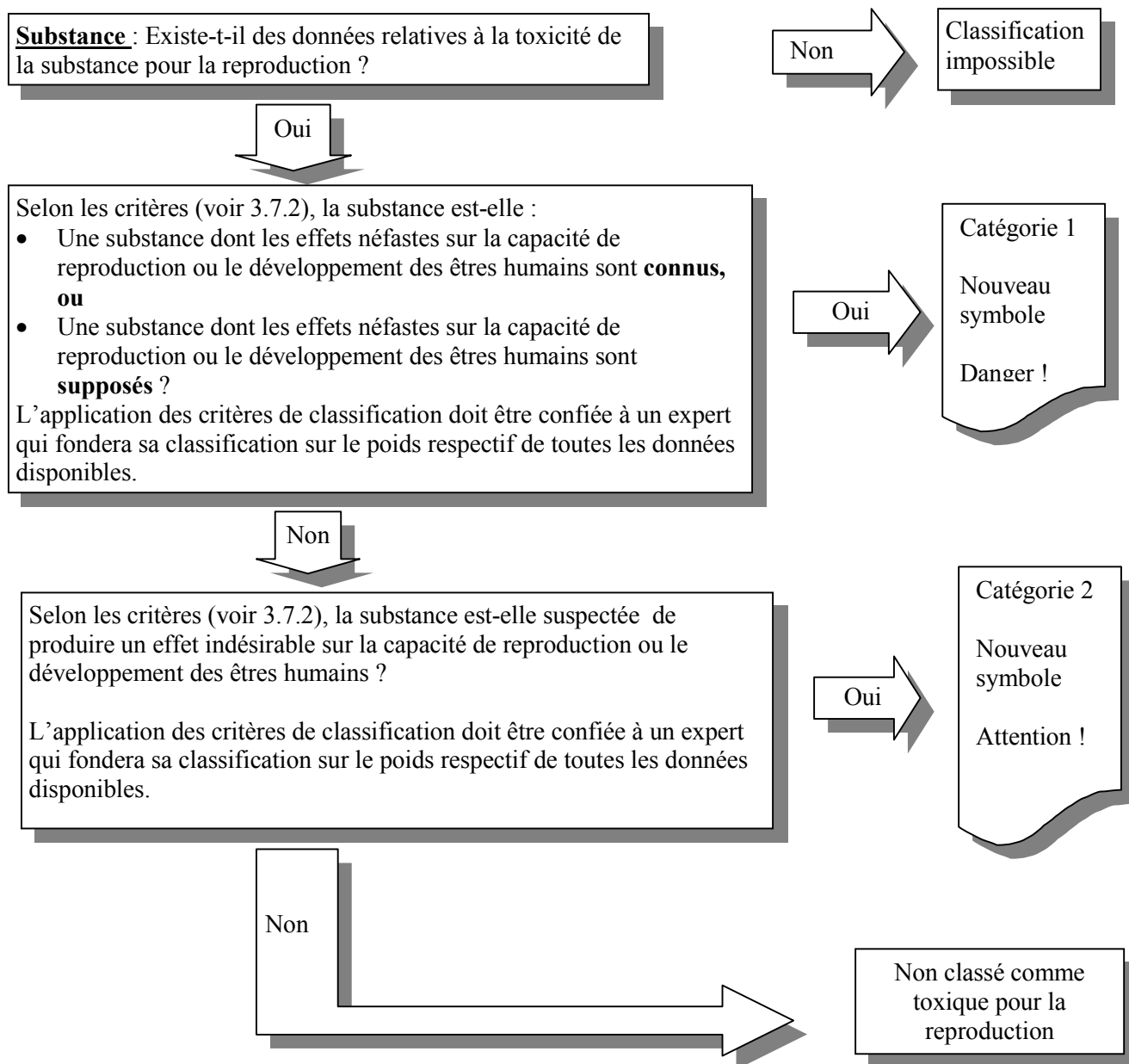
	Catégorie 1A	Catégorie 1B	Catégorie 2	Catégorie supplémentaire pour les effets sur ou via l'allaitement
Symbole	Nouveau symbole de danger pour la santé	Nouveau symbole de danger pour la santé	Nouveau symbole de danger pour la santé	Pas de symbole
Mention d'avertissement	Danger	Danger	Attention	Pas d'avertissement
Mention de danger	Peut porter préjudice à la fertilité ou au fœtus (préciser l'effet s'il est connu ou la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Peut porter préjudice à la fertilité ou au fœtus (préciser l'effet s'il est connu ou la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Soupçonné de porter préjudice à la fertilité ou au fœtus (préciser l'effet s'il est connu ou 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 sein.

⁴ Ce texte vise à attirer l'attention sur cette question, et ne fait pas partie du texte sur le système de classification harmonisé adopté par le Groupe de travail de l'OCDE-HCE.

3.7.5 Procédure de décision pour la classification des produits toxiques pour la reproduction

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système de classification harmonisé, mais est proposée ici à titre d'orientation complémentaire. Il est fortement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères avant et au cours de la procédure logique de décision.

3.7.5.1 Diagramme de décision 3.7.1 pour les substances



Continuez page suivante

3.7.5.1 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

Le mélange contient-il un ou plusieurs composants classés comme toxiques pour la reproduction de la catégorie 1 à une concentration

- $\geq 0,1\%$ ⁵?
- $> 0,3\%$ ⁵?

Oui

Catégorie 1

Nouveau symbole

Danger !

Non

Le mélange contient-il un ou plusieurs composants classés comme toxiques pour la reproduction de la catégorie 2 à une concentration

- $\geq 0,1\%$ ⁵?
- $\geq 3,0\%$ ⁵?

Oui

Catégorie 2

Nouveau symbole

Attention !

Non

Non classé

Classification modifiée au cas-par-cas

Les données expérimentales sont-elles disponibles pour le mélange proprement dit ?

Oui

Les résultats expérimentaux du mélange permettent-ils de conclure, en tenant compte de la dose appliquée et d'autres facteurs tels que la durée, les observations et les analyses (par exemple analyse statistique, sensibilité de l'essai) pour ce qui est du pouvoir cancérogène du mélange sur les cellules germinales ?

Oui

Classez dans la catégorie appropriée

Nouveau symbole

Danger !
ou
Attention !

ou
Pas de classification

Non

Oui

Non

Les principes d'extrapolation s'appliquent-ils ? (voir 3.7.3.2.1-3.7.3.2.4).

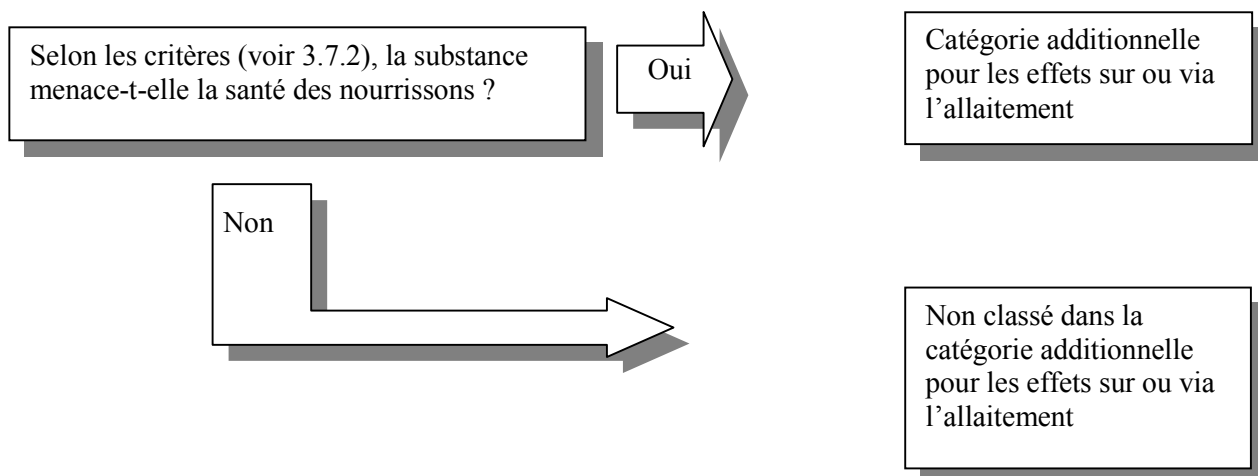
Non

Voir ci-dessus la classification d'après les différents composants du mélange.

⁵ Pour les limites de concentrations plus spécifiques, voir "Utilisation des valeurs seuil/limites de concentration" au chapitre 1.3, et Tableau 3.7.1 de ce chapitre.

3.7.6 Procédure de décision pour la classification des effets sur ou via l'allaitement

Diagramme de décision 3.7.3



CHAPITRE 3.8

TOXICITÉ SYSTÉMIQUE SUR DES ORGANES CIBLES – EXPOSITION UNIQUE–

3.8.1 Définitions et considérations générales

3.8.1.1 Le présent document entend fournir un système de classification pour les substances qui engendrent des effets toxiques spécifiques et non létaux, systémiques sur des organes cibles à la suite d'une exposition unique. Il embrasse tous les effets notables susceptibles d'altérer le fonctionnement, qu'ils soient réversibles ou irréversibles, immédiats et/ou retardés.

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

3.8.1.3 La classification s'appuie sur des données fiables qui montrent qu'une seule exposition à la substance produit 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 transposables à la santé humaine. 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 systémique sur 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 systémique sur des organes cibles résultant d'expositions répétées est classée dans le GHS ainsi que décrit au chapitre 3.9 (*Toxicité systémique sur des organes cibles – Expositions répétées*) et de ce fait est exclue du présent chapitre. D'autres effets toxiques spécifiques, tels qu'une létalité/toxicité aiguë, des lésions graves aux yeux et l'irritation oculaire, la corrosion et l'irritation cutanées, la sensibilisation cutanée et respiratoire, le pouvoir cancérigène, le pouvoir mutagène et la toxicité pour la reproduction, également évalués séparément dans le SGH, ne sont pas inclus ici.

3.8.2 Critères de classification des substances

3.8.2.1 Les substances sont classées en fonction de leurs effets immédiats et retardés, pris séparément, par un expert qui tiendra compte de toutes les données disponibles et de leur poids respectif, en s'aidant des valeurs indicatives recommandées (voir 3.8.2.9). Les substances sont alors rangées dans l'une des deux catégories, selon la nature et la gravité du ou des effets observés.

**Figure 3.8.1 : Catégories pour la toxicité systémique sur des organes cibles
-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 personnes, à la suite d'une exposition unique.

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

- des données fiables et de bonne qualité livrées par des études de cas humains ou des études épidémiologiques; ou
- des études animales appropriées au cours desquelles ont été observés des effets toxiques sensibles et/ou graves transposables aux personnes, résultant d'une exposition à des concentrations généralement faibles. Les doses/concentrations indicatives reproduites plus bas (voir 3.8.2.9) 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 ont été observés des effets toxiques sensibles transposables aux personnes, résultant d'une exposition à des concentrations généralement modérées. Les doses/concentrations indicatives reproduites plus bas (voir 3.8.2.9) 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 3.8.2.6).

***NOTE :** Pour ces deux catégories, l'organe cible ou le système particulier principalement affecté par la substance classée peut être identifié, ou la substance peut être identifiée comme un toxique systémique général. On s'efforcera de déterminer le principal organe (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 inclure les effets secondaires, par exemple une substance hépato-toxique peut produire des effets secondaires sur les systèmes nerveux ou gastro-intestinal.*

3.8.2.2 La voie d'exposition à travers laquelle la substance classée produit des dommages doit être identifiée.

3.8.2.3 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.

3.8.2.4 L'évaluation des effets de toxicité systémique et des effets sur un organe cible qui réclament une classification se fondera sur le poids respectif de toutes les données disponibles fournies par des incidents concernant des personnes, des études épidémiologiques et des études menées sur des animaux de laboratoire.

3.8.2.5 Les informations nécessaires à l'évaluation de la toxicité systémique sur un organe cible proviennent de cas d'expositions uniques sur des personnes, 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.

3.8.2.6 Dans des cas exceptionnels, que seul un expert pourra trancher, certaines substances pour lesquelles il existe des données indiquant une toxicité systémique sur 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 exposées les personnes ne doivent pas intervenir dans la classification et toutes les données disponibles provenant d'études animales doivent concorder avec un classement 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.

3.8.2.7 *Effets à prendre en compte dans la classification*

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

3.8.2.7.2 Il est admis que les informations sur des expériences ou des incidents concernant des personnes 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.

3.8.2.7.3 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 personnes et/ou les animaux :

- Morbidité résultant d'une seule exposition;
- Changements fonctionnels sensibles 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);
- Tout changement indésirable constant et notable révélé par la biochimie clinique, l'hématologie ou l'analyse des urines;
- Atteintes sévères des organes observables à l'autopsie et/ou constatées ou confirmées ultérieurement au cours de l'examen microscopique;
- Nécrose multifocale ou diffuse, fibrose ou formation de granulomes dans des organes vitaux capables de se régénérer;
- Changements morphologiques potentiellement réversibles, mais qui s'accompagnent d'un dysfonctionnement marqué des organes clairement démontré;
- 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.

3.8.2.8 *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 :

- Observations cliniques ou petites modifications du poids corporel, de la prise d'eau ou de nourriture pouvant revêtir une certaine importance toxicologique, mais n'indiquant pas en soi une toxicité «significative»;
- 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;
- Modification du poids des organes ne s'accompagnant pas de signes de dysfonctionnement des organes;
- Réactions d'adaptation jugées sans rapport avec la toxicologie;
- 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;
- Lorsqu'il n'y a que des effets locaux, sur le site d'administration des voies testées, et en particulier si des essais adéquats pratiqués par les autres voies principales ne font apparaître aucune toxicité systémique/sur un organe cible.

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

3.8.2.9.1 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.

3.8.2.9.2 Aussi, lorsque les études animales font apparaître des effets toxiques sensibles, 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).

3.8.2.9.3 Les fourchettes de valeurs indicatives proposées pour une exposition unique ayant entraîné un effet toxique non létal important s'appliquent aux essais de toxicité aiguë, comme indiqué au tableau 3.8.1.

Tableau 3.8.1 : Fourchettes de valeurs indicatives pour des expositions à dose unique

		Fourchettes de valeurs indicatives pour la	
Voie d'exposition	Unités	Catégorie 1	Catégorie 2
Orale (rat)	mg/kg de poids corporel	$C \leq 300$	$2000 \geq C > 300$
Cutanée (rat ou lapin)	mg/kg de poids corporel	$C \leq 1000$	$2000 \geq C > 1000$
Inhalation d'un gaz (rat)	ppm	$C \leq 2500$	$5000 \geq C > 2500$
Inhalation de vapeur (rat)	mg/l	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$
Inhalation de poussière/brouillard/émanations (rat)	mg/l/4h	$C \leq 1,0$	$5,0 \geq C > 1,0$

Les valeurs et fourchettes indicatives mentionnées dans le tableau 3.8.1 ne le sont qu'à titre d'orientation. Elles 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.

3.8.2.9.4 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.

3.8.2.10 Autres considérations

3.8.2.10.1 Lorsqu'une substance chimique n'est caractérisée que par des données issues d'études animales (ce qui est habituel pour les 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.

3.8.2.10.2 Lorsqu'il existe des données humaines bien étayées montrant qu'un effet toxique systémique spécifique sur un organe cible est attribuable sans équivoque à une exposition unique à une substance chimique, 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 systémique sur 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 personnes qui montrent un effet toxique systémique spécifique ou sur un organe cible, la substance doit être classée.

3.8.2.10.3 Une substance dont la toxicité systémique spécifique sur un organe cible n'a pas été éprouvée 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.

3.8.2.10.4 Il est entendu qu'une concentration de vapeur saturée peut être appliquée comme mesure d'hygiène et de sécurité supplémentaire par certains systèmes réglementaires.

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 systémique sur 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 systémique sur un organe cible du mélange n'a pas été éprouvée, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais menés sur des mélanges similaires pour caractériser convenablement les dangers du mélange, ces données peuvent être utilisées selon les règles d'extrapolation 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.

3.8.3.3.2 *Dilution*

Si le mélange est dilué avec un produit classé dans une catégorie de toxicité égale ou inférieure à celle du composant original le moins toxique et qui ne devrait pas affecter la toxicité des autres composants, le nouveau mélange peut être classé comme équivalent au mélange original.

3.8.3.3.3 *Variation entre les lots*

La toxicité d'un lot d'un mélange complexe peut être considérée comme largement équivalente à celle d'un autre lot du même mélange commercial produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf si on a une raison de croire que la composition du mélange varie suffisamment pour modifier la toxicité du lot. 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 de catégorie 1, le mélange concentré doit demeurer dans la catégorie 1, sans essai supplémentaire.

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

Soit trois mélanges constitués de composants identiques, où A et B appartiennent à la même catégorie de toxicité et où C renferme des composants possédant la même activité toxique à des concentrations intermédiaires à celles des composants des mélanges A et B ; dans ce cas, le mélange C est supposé être dans 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) est déjà classé d'après des données expérimentales, alors le mélange ii) peut être rangé dans la même catégorie.

3.8.3.3.7 *Aérosols*

3.8.3.3.7.1 La forme aérosolisée d'un mélange peut être classée dans la même catégorie de danger que la forme non aérosolisée de ce mélange déjà testée du point de vue de la toxicité par voie orale et cutanée, à condition que le propulseur n'affecte pas la toxicité 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 systémique sur 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 systémiques sur un organe cible qui déterminent la classification du mélange.¹

Composant classé comme :	Valeurs de seuil/limites de concentration menant à une classification du mélange comme	
	Toxique systémique sur un organe cible de la catégorie 1	Toxique systémique sur un organe cible de la catégorie 2
Toxique systémique sur un organe cible de la Catégorie 1	≥ 1,0% (note 1)	
	≥ 10% (note 2)	1,0 ≤ composant < 10% (note 3)
Toxique systémique sur un organe cible de la Catégorie 2		≥ 1,0% (note 4)
		≥ 10% (note 5)

NOTA 1 : Si un toxique systémique sur un organe cible 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 reprises sur la fiche de données de sécurité du matériau. 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 systémique sur un organe cible de la catégorie 1 dans le mélange est ≥ 10%, une fiche de données sur la sécurité des matériaux et une mise en garde sur l'étiquetage seront généralement requises.

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

4 : Si un toxique systémique ou toxique sur un organe cible 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 reprises sur la fiche de données de sécurité du matériau. 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 systémique sur un organe cible 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.

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 du point de vue de la toxicité à dose unique et/ou à doses multiples indépendamment.

¹ 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.

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.

3.8.4 Signalisation du danger

3.8.4.1 Des considérations générales et particulières au sujet des prescriptions d'étiquetage figurent au Chapitre 1.4 "*Signalisation 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 3.4.3 présente les éléments d'étiquetage attribués aux substances et mélanges classés pour la toxicité systémique sur un organe cible après une exposition unique d'après les critères exposés dans le présent chapitre.

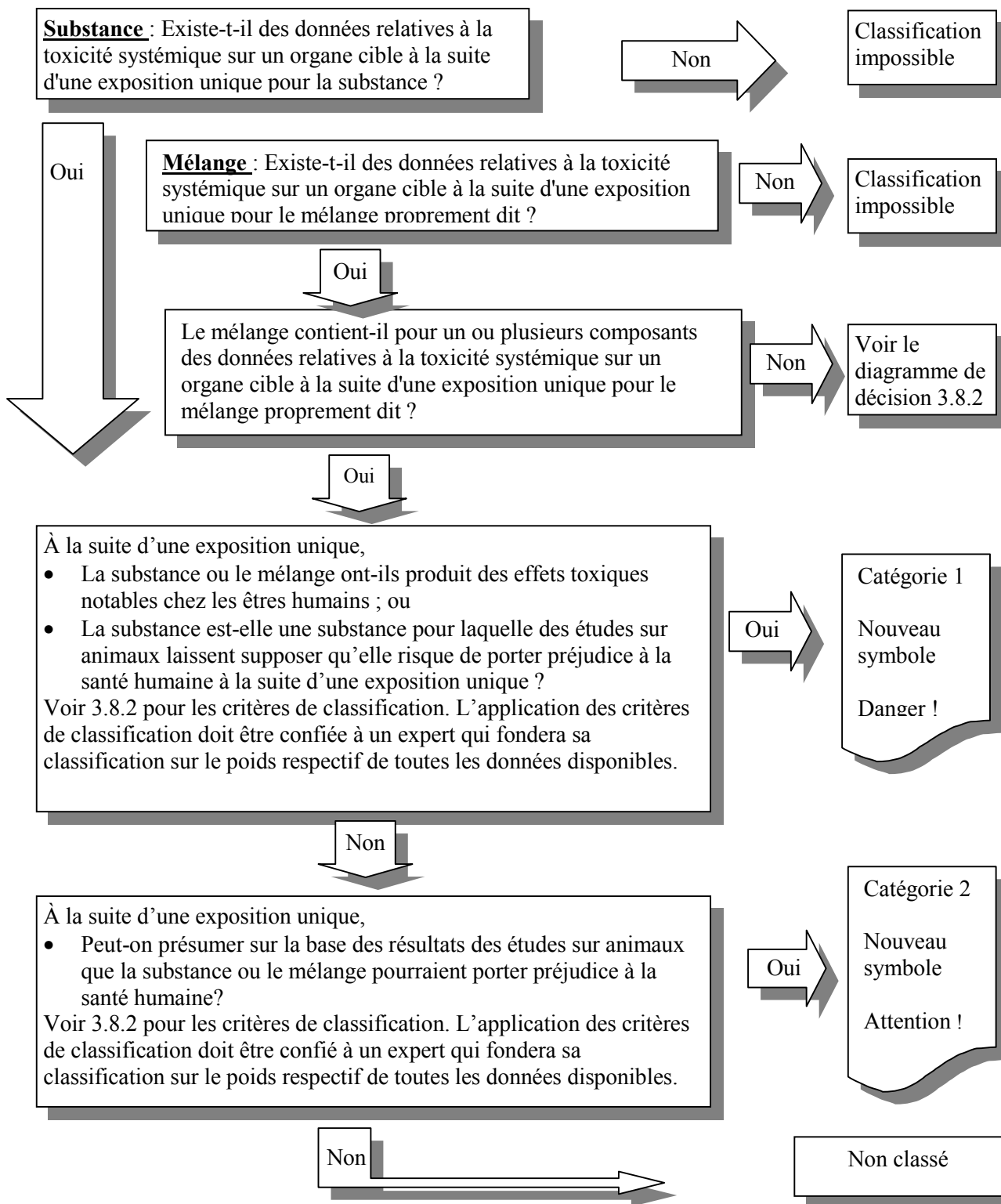
Tableau 3.8.3 : Éléments d'étiquetage pour la toxicité (par voie) systémique sur un organe cible après une exposition unique

	Catégorie 1	Catégorie 2
Symbole	Nouveau symbole de danger pour la santé humaine	Nouveau symbole de danger pour la santé humaine
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	Altère les organes (ou citer tous les organes affectés, s'ils sont connus) à la suite d'une exposition unique (préciser la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Peut altérer les organes (ou citer tous les organes affectés, s'ils sont connus) à la suite d'une exposition unique (préciser la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)

3.8.5 Procédure de décision pour la toxicité systémique sur un organe cible après une exposition unique

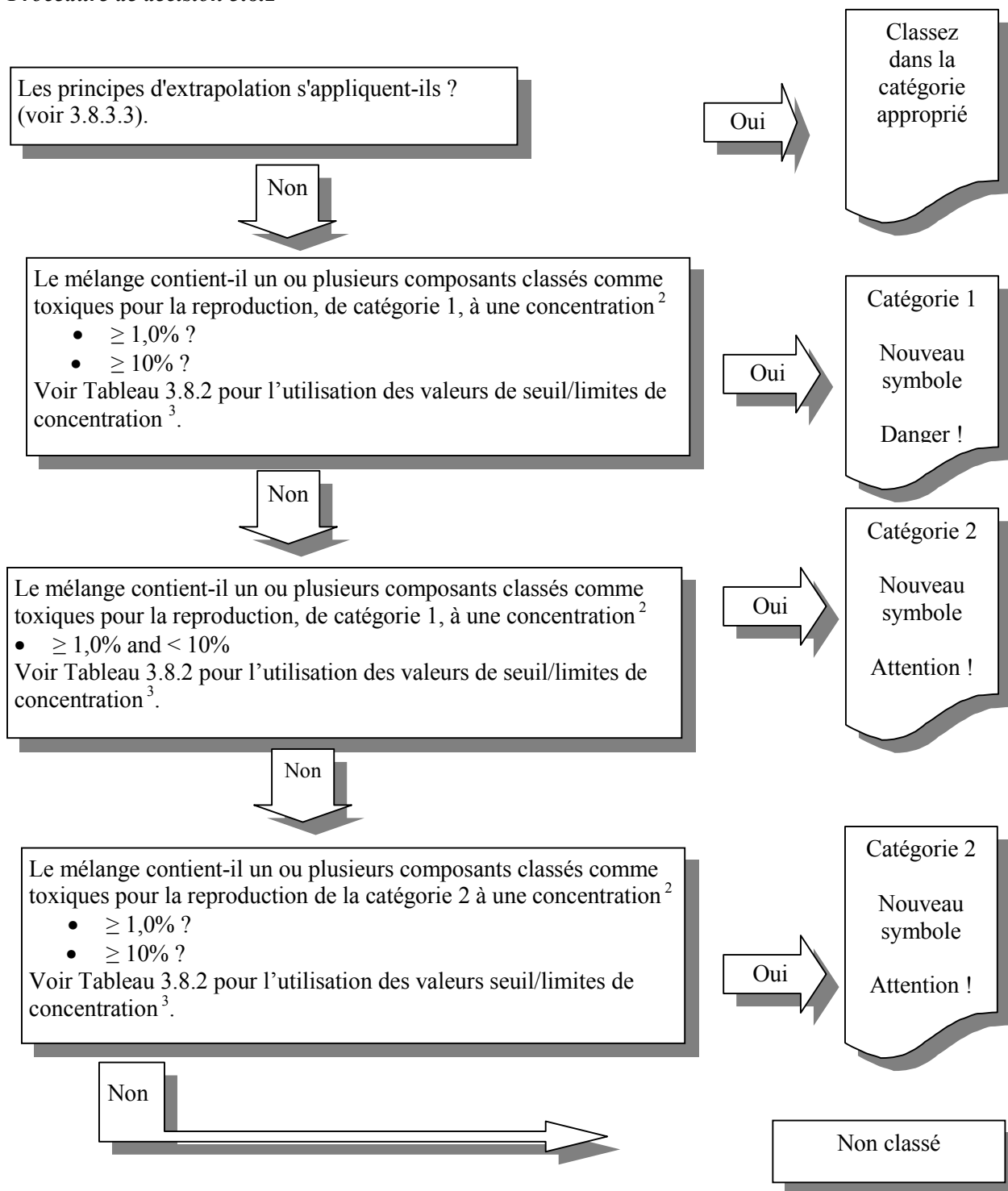
La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système de classification harmonisé, mais est proposée ici à titre d'orientation complémentaire. Il est fortement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères avant et au cours de la procédure logique de décision.

Diagramme de décision 3.8.1



Continuez page suivante

Procédure de décision 3.8.2



² Voir paragraphe 3.8.2 de ce chapitre et "Utilisation des valeurs de seuil/limites de concentration" au chapitre 1.3.

³ Voir paragraphes 3.8.3.4 et tableau 3.8.2.

[page blanche]

CHAPITRE 3.9

TOXICITÉ SYSTÉMIQUE SUR DES ORGANES CIBLES -EXPOSITIONS RÉPÉTÉES-

3.9.1 Définitions et considérations générales

3.9.1.1 Le présent document entend fournir un système de classification pour les substances qui engendrent des effets toxiques systémiques, spécifiques et non létaux, sur des organes cibles à la suite d'expositions répétées. Il englobe tous les effets notables 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 chimiques considérées comme des toxiques systémiques affectant un organe cible et qui, de ce fait, risquent de nuire à la santé des personnes qui y sont exposées.

3.9.1.3 La classification s'appuie sur des données fiables qui montrent que plusieurs expositions à la substance 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 systémique sur un organe cible peut produire ses effets par toutes les voies qui s'appliquent à l'être humain, essentiellement les voies orale ou cutanée et l'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 systémique sur un organe cible – Exposition unique*, ils sont donc exclus du présent chapitre. D'autres effets toxiques spécifiques, tels qu'une létalité/toxicité aiguë, des lésions graves aux yeux et l'irritation oculaire, la corrosion et l'irritation cutanées, la sensibilisation cutanée et respiratoire, le pouvoir cancérigène, le pouvoir mutagène et la toxicité pour la reproduction, 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 systémique sur 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 3.2.9.9). Les substances sont alors rangées 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 systémique sur les organes cibles
-expositions répétées-**

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 toxiques de façon significative pour les êtres humains à la suite d'expositions répétées.

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

- des données fiables et de bonne qualité obtenues par des études de cas humains ou des études épidémiologiques; ou,
- des études animales appropriées au cours desquelles ont été observés des effets toxiques sensibles et/ou graves transposables aux personnes, 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.

CATÉGORIE 2 : Substances pour lesquelles des études sur animaux permettent de supposer qu'elles risquent de porter préjudice à la santé humaine à la suite d'expositions répétées.

Le classement d'une substance dans la catégorie 2 s'appuie sur des études animales appropriées au cours desquelles ont été observés des effets toxiques sensibles transposables aux personnes, 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.

Dans des cas exceptionnels, le classement d'une substance dans la catégorie 2 pourra aussi se fonder sur des données humaines (voir 3.9.2.6).

NOTE : Pour les deux catégories ci-dessus, soit l'organe cible (ou tissu) particulier principalement affecté par la substance classée peut être identifié, ou bien la substance peut être considérée comme un toxique systémique général. On s'efforcera de déterminer le principal organe (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.

3.9.2.2 La voie d'exposition à travers laquelle la substance classée produit des dommages doit 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 systémique sur un organe cible qui réclament une classification se fondera sur le poids respectif de toutes les données disponibles fournies par des incidents concernant des personnes, 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 mutuel et d'autres données acceptables par les autorités chargées de la réglementation.

3.9.2.5 Les informations requises pour évaluer la toxicité systémique/sur un organe cible proviennent de cas d'expositions répétées sur des personnes, 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. D'autres 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 systémique sur 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 systémique sur un organe cible chez l'être humain pourront être rangées 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 exposées les personnes ne doivent pas intervenir dans la classification et toutes les données disponibles provenant d'études animales doivent concorder avec un classement 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 personnes 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 personnes ou les animaux :

- 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.
- Changements fonctionnels sensibles 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).

- Tout changement indésirable constant et notable révélé par la biochimie clinique, l'hématologie ou l'analyse des urines.
- Atteintes importantes des organes observables à l'autopsie et/ou constatées ou confirmées ultérieurement au cours de l'examen microscopique.
- Nécrose multifocale ou diffuse, fibrose ou formation de granulomes dans des organes vitaux capables de se régénérer.
- 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).
- 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.

3.9.2.8 *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 :

- Observations cliniques ou petites modifications du poids corporel, de la prise d'eau ou de nourriture pouvant revêtir une certaine importance toxicologique, mais n'indiquant pas en soi une toxicité «significative».
- 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.
- Modification du poids des organes ne s'accompagnant pas de signes de dysfonctionnement des organes.
- Réactions d'adaptation jugées sans rapport avec la toxicologie.
- 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 sensibles, 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 sensibles 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 p/jour	10
Cutanée (rat ou lapin)	mg/kg pc/jour	20
Inhalation (rat) gaz	ppm/6h/jour	50
Inhalation (rat) vapeur	mg/litre/6h/jour	0,2
Inhalation (rat) poussière/brouillard/émanations	mg/litre/6h/jour	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 sensibles ont été observés au cours d'une étude de 90 jours à doses répétées conduite sur animaux dans la fourchette 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 poids corporel/jour	10-100
Cutanée (rat ou lapin)	mg/kg pc/jour	20-200
Inhalation (rat) gaz	ppm/6h/jour	50-250
Inhalation (rat) vapeur	mg/litre/6h/jour	0,2-1,0
Inhalation (rat) poussière/brouillard/émanations	mg/litre/6h/jour	0,02-0,2

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

3.9.2.9.8 Les valeurs et fourchettes indicatives mentionnées en 3.2.9.9.6 et 3.2.9.9.7 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 chimique 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 étayés montrant qu'un effet toxique systémique spécifique sur un organe cible est attribuable sans équivoque à des expositions répétées ou à une exposition prolongée à une substance chimique, 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 systémique sur 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 personnes qui montrent un effet toxique systémique spécifique sur un organe cible, la substance doit être classée.

3.9.2.10.3 Une substance dont la toxicité systémique sur un organe cible n'a pas été éprouvée 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 appliquée comme mesure d'hygiène et de sécurité supplémentaire par certains systèmes réglementaires.

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 systémique/sur un organe cible à la suite d'une seule exposition, 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 systémique sur un organe cible du mélange n'a pas été éprouvée, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais menés sur des mélanges similaires pour caractériser convenablement les dangers du mélange, ces données peuvent être utilisées selon les règles d'extrapolation 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.

3.9.3.3.2 *Dilution*

Si le mélange est dilué avec un produit classé dans une catégorie de toxicité égale ou inférieure à celle du composant original le moins toxique et qui ne devrait pas affecter la toxicité des autres composants, le nouveau mélange peut être classé comme équivalent au mélange original.

3.9.3.3.3 *Variation entre les lots*

La toxicité d'un lot d'un mélange complexe peut être considérée comme largement équivalente à celle d'un autre lot du même mélange commercial produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf si on a une raison de croire que la composition du mélange varie suffisamment pour modifier la toxicité du lot. 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 présent dans un mélange de la catégorie 1, le mélange concentré doit demeurer dans la catégorie 1, sans essai supplémentaire.

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

Soit trois mélanges constitués de composants identiques, où A et B appartiennent à la même catégorie de toxicité et où C renferme des composants possédant la même activité toxique à des concentrations intermédiaires à celles des composants des mélanges A et B, dans ce cas, le mélange C est supposé être dans 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) est déjà classé d'après des données expérimentales, alors le mélange ii) peut être rangé dans la même catégorie.

3.9.3.3.7 *Aérosols*

La forme aérosolisée d'un mélange peut être classée dans la même catégorie de danger que la forme non aérosolisée de ce mélange, déjà testée du point de vue de la toxicité par voie orale et cutanée, à condition que le propulseur n'affecte pas la toxicité 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 systémique/sur un organe cible (l'organe étant spécifié), à la suite d'une exposition unique, d'expositions répétées ou des deux s'il contient au moins un composant classé comme toxique systémique sur un organe cible de la catégorie 1 ou 2 à une concentration supérieure ou égale à la valeur de 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 systémiques/sur un organe cible qui déterminent la classification du mélange¹

Composant classé comme :	Valeurs seuil/limites de concentration menant à une classification du <u>mélange</u> comme	
	Toxique systémique sur un organe cible de la catégorie 1	Toxique systémique sur un organe cible de la catégorie 2
Toxique systémique sur un organe cible de la catégorie 1	$\geq 1,0\%$ (note 1)	$1,0 \leq \text{ingrédient} < 10\%$ (note 3)
	$\geq 10\%$ (note 2)	$1,0 \leq \text{composant} < 10\%$ (note 3)
Toxique systémique sur un organe cible de la catégorie 2	-	$\geq 1,0\%$ (note 4)
	-	$\geq 10\%$ (note 5)

NOTA 1 : Si un toxique systémique sur un organe cible 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 reportées sur la fiche de données de sécurité du matériau. 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 systémique sur un organe cible de la catégorie 1 dans le mélange est $\geq 10\%$, une fiche de données de sécurité des matériaux et une mise en garde sur l'étiquetage seront généralement requises.

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

4 : Si un toxique systémique sur un organe cible 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 reportées sur la fiche de données de sécurité du matériau. 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 systémique sur un organe cible de la catégorie 2 dans le mélange est $\geq 10\%$, une fiche de données sur la sécurité des matériaux 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 du point de vue de la toxicité à dose unique et/ou à doses répétées indépendamment.

¹ 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.

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 Signalisation du danger

Des considérations générales et particulières au sujet des prescriptions d'étiquetage figurent au Chapitre 1.4 "*Signalisation 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.

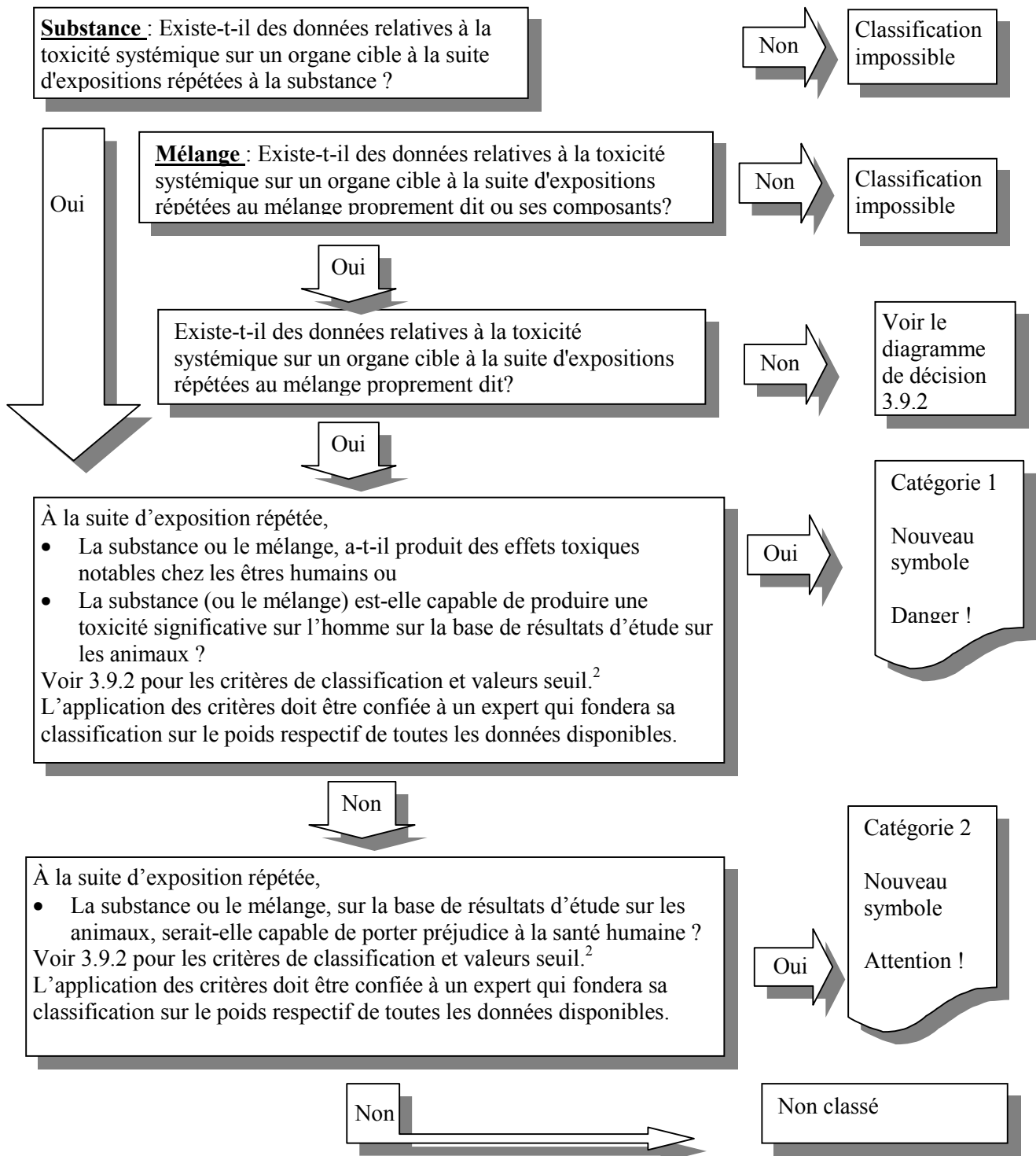
Tableau 3.9.4 : Éléments d'étiquetage pour la toxicité systémique sur un organe cible suite à des expositions répétées

	Catégorie 1	Catégorie 2
Symbole	Nouveau symbole de danger pour la santé	Nouveau symbole de danger pour la santé
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	Altère les organes (citer tous les organes affectés, s'ils sont connus) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition à long terme (préciser la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	Peut altérer les organes (citer tous les organes affectés, s'ils sont connus) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition à long terme (préciser 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 systémique sur un organe cible après des expositions répétées

La procédure de décision exposée ci-dessous ne fait pas partie du système de classification harmonisé, mais est proposée ici à titre d'orientation complémentaire. Il est fortement recommandé que la personne responsable de la classification étudie les critères avant et au cours de la procédure logique de décision.

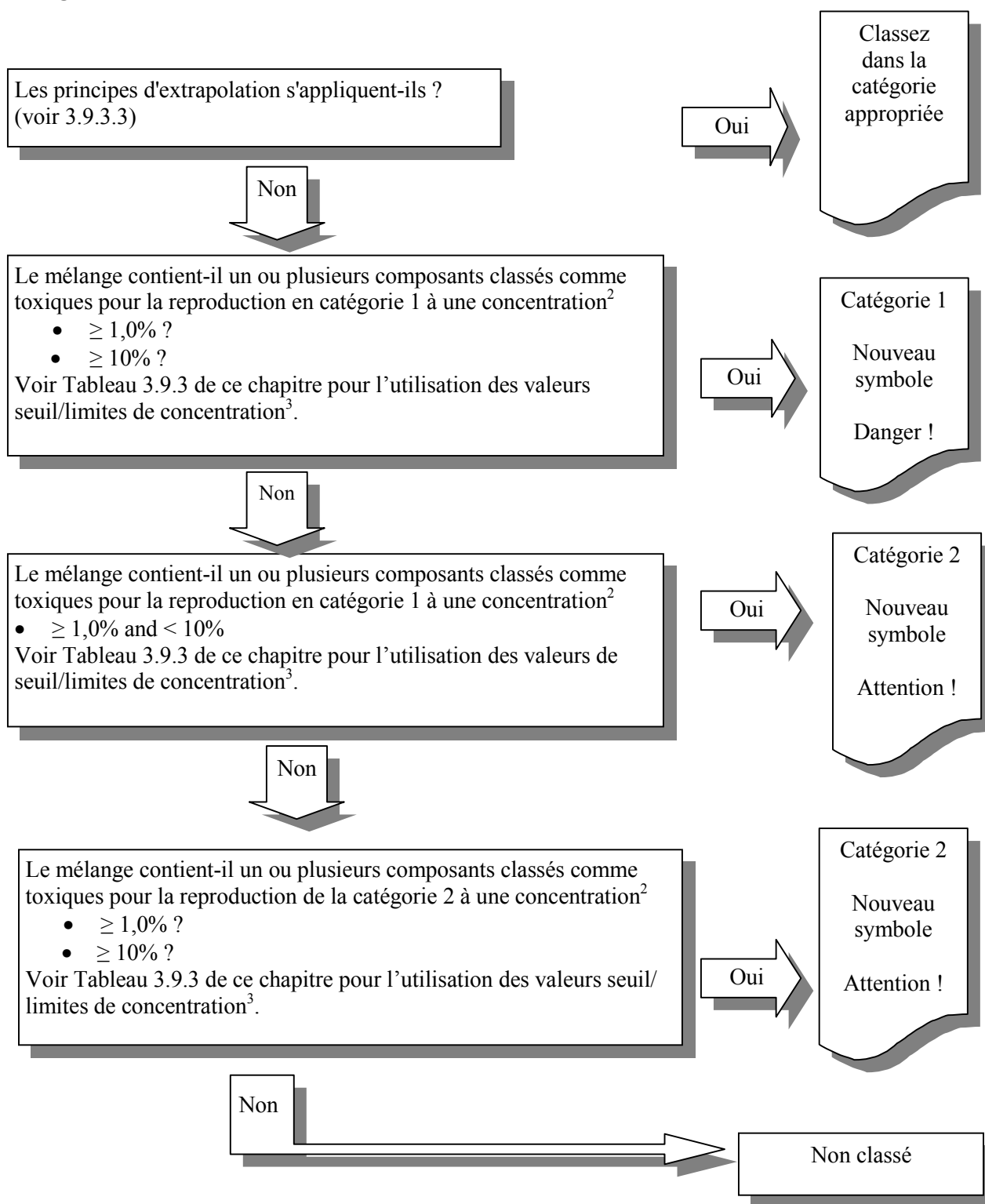
Diagramme de décision 3.9.1



Continuez page suivante

² Voir en 3.9.2 et tableaux 3.9.1 et 3.9.2 de ce chapitre, et "Utilisation des valeurs seuil/limites de concentration" en 1.3.3.2 du chapitre 1.3.

Diagramme de décision 3.9.2



² Voir en 3.9.2 et tableaux 3.9.1 et 3.9.2 de ce chapitre, et "Utilisation des valeurs seuil/limites de concentration" en 1.3.3.2 du chapitre 1.3.

³ Voir paragraphes 3.9.3.4 et 3.9.4, et tableau 3.9.3.

CHAPITRE 3.10

DANGERS POUR LE MILIEU AQUATIQUE

3.10.1 Définitions et considérations générales

3.10.1.1 Définitions

Bioaccumulation désigne le résultat net de l'absorption, de la transformation et de l'élimination d'une substance par un organisme à partir de toutes les voies d'exposition (via l'atmosphère, l'eau, les sédiments/le sol et l'alimentation).

Biodisponibilité d'une substance indique dans quelle mesure cette substance est absorbée par un organisme et se répartit dans une certaine zone de cet organisme. La biodisponibilité dépend des propriétés physico-chimiques de la substance, de l'anatomie et de la physiologie de l'organisme, de la pharmacocinétique et de la voie d'exposition. La disponibilité n'est pas une condition a-priori nécessaire de la biodisponibilité.

Bioconcentration désigne le résultat net de l'absorption, de la transformation et de l'élimination d'une substance par un organisme à partir d'une exposition via l'eau.

Dégradation signifie la décomposition de molécules organiques en molécules plus petites et finalement en dioxyde de carbone, eau et sels.

Disponibilité d'une substance indique dans quelle mesure cette substance devient une espèce soluble ou désagrégée. Pour les métaux, elle indique dans quelle mesure la partie ion métallique d'un composé métallique (M^0) peut se détacher du reste du composé (molécule).

Substances complexes ou substances à multicomposants désigne les mélanges contenant une combinaison complexe de substances individuelles, présentant des solubilités et des propriétés physico-chimiques différentes. Dans la plupart des cas, ces substances peuvent être caractérisées comme une série homologue de substances, comportant une certaine plage de longueurs de la chaîne carbonée/nombres de substituants ou de degrés de substitution.

Toxicité aquatique aiguë signifie la propriété intrinsèque d'une substance résidant dans sa dangerosité pour un organisme dans le cadre d'une exposition de courte durée à cette substance.

Toxicité aquatique chronique désigne les propriétés potentielles ou réelles d'une substance, résidant dans la capacité de celle-ci à provoquer des effets néfastes sur des organismes aquatiques, au cours d'expositions déterminées en relation avec le cycle de vie de ces organismes.

3.10.1.2 Notions de base

3.10.1.2.1 Les éléments fondamentaux du système harmonisé sont les suivants :

- toxicité aiguë pour le milieu aquatique;
- bioaccumulation potentielle ou réelle;
- dégradation (biologique ou non biologique) des composés organiques ; et
- toxicité chronique pour le milieu aquatique.

3.10.1.2.2 Si la préférence va aux données obtenues par les méthodes d'essai harmonisées à l'échelon international, en pratique, les données livrées par des méthodes nationales peuvent aussi être utilisées lorsqu'elles sont jugées équivalentes. Les données relatives à la toxicité à l'égard des espèces d'eau douce et

des espèces marines sont généralement considérées comme équivalentes et doivent de préférence être obtenues suivant les Lignes directrices pour les essais de l'OCDE ou des méthodes équivalentes, conformes aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL). À défaut de ces données, la classification doit s'appuyer sur les meilleures données disponibles.

3.10.1.3 *Toxicité aquatique aiguë*

La toxicité aiguë pour le milieu aquatique se détermine normalement à l'aide d'une étude de la CL₅₀ après 96 heures sur le poisson (Ligne directrice 203 de l'OCDE ou essai équivalent), une étude de la CE₅₀ après 48 heures sur un crustacé (Ligne directrice 202 de l'OCDE ou essai équivalent) et/ou une étude de la CE₅₀ après 72 ou 96 heures sur une algue (Ligne directrice 201 de l'OCDE ou essai équivalent). Ces espèces sont considérées comme représentatives de tous les organismes aquatiques et les données relatives à d'autres espèces telles que Lemna peuvent aussi être prises en compte si la méthode d'essai est appropriée.

3.10.1.4 *Potentiel de bioaccumulation*

Le potentiel de bioaccumulation se détermine habituellement à l'aide du coefficient de répartition octanol/eau, généralement donné sous forme logarithmique ($\log K_{oe}$) (Lignes directrices 107 ou 117 de l'OCDE). Cette détermination ne fournit qu'une valeur potentielle, tandis que le facteur de bioconcentration déterminé expérimentalement offre une meilleure mesure et devrait être utilisé de préférence à celle-ci, lorsqu'il est disponible. Le facteur de bioconcentration se calcule suivant la Ligne directrice 305 de l'OCDE.

3.10.1.5 *Dégradabilité rapide*

3.10.1.5.1 Dans l'environnement, la dégradation peut être biologique ou non biologique (par exemple par hydrolyse) et les critères appliqués reflètent ce point (voir 3.10.2.10.3). Les essais de biodégradabilité de l'OCDE (Ligne directrice 301 A-F) offrent la définition la plus simple de la biodégradation immédiate. Les substances qui obtiennent un score moyen à l'issue de ce test peuvent être considérées comme capables de se dégrader rapidement dans la plupart des milieux. Ces essais se déroulent en eau douce ; les résultats de la Ligne directrice 306 de l'OCDE qui se prête mieux aux milieux marins doivent également être pris en compte. Si ces données ne sont pas disponibles, on considère qu'un rapport DBO₅ (demande biochimique en oxygène sur 5 jours)/DCO (demande chimique en oxygène) > 0,5 indique une dégradation rapide.

3.10.1.5.2 Une dégradation non biologique telle que l'hydrolyse, la dégradation primaire biologique et non biologique, la dégradation dans les milieux non aquatiques et une dégradation rapide prouvée dans l'environnement peuvent toutes être prises en considération dans la définition de la dégradabilité rapide. Des indications particulières sur l'interprétation des données sont fournies en annexe 8.

3.10.1.6 *Toxicité aquatique chronique*

Il existe moins de données sur la toxicité chronique que sur la toxicité aiguë et l'ensemble des méthodes d'essai est moins normalisé. Les données obtenues suivant les Lignes directrices de l'OCDE 210 (Poisson, essai de toxicité aux premiers stades de la vie) ou 211 (*Daphnia magna*, essai de reproduction) et 201 (Algues, essai d'inhibition de la croissance) sont acceptables (voir le chapitre 3.3.2 de l'annexe 8). D'autres essais validés et reconnus au niveau international conviennent également. Les CSEO (concentration sans effet observé) ou d'autres C(E)Lx (concentration (efficace) létale à 50%) équivalentes doivent être utilisés.

3.10.1.7 *Autres considérations*

3.10.1.7.1 Le système harmonisé de classification des substances chimiques en fonction des risques qu'elles présentent pour le milieu aquatique a été créé sur la base des systèmes existants dont la liste figure en 3.10.1.7.4. Le milieu aquatique peut être envisagé sous l'angle des organismes aquatiques, d'une part, et de l'écosystème aquatique dont ces organismes font partie, d'autre part. C'est pourquoi, la proposition ne couvre pas les polluants du milieu aquatique dont l'incidence au-delà du milieu aquatique, par exemple sur la santé humaine, pourrait réclamer notre attention. L'identification du danger repose donc sur la toxicité de la substance à l'égard du milieu aquatique, bien qu'elle puisse être modifiée par des informations supplémentaires sur le profil de dégradation et de bioaccumulation.

3.10.1.7.2 Bien que le système est censé s'appliquer à tous les mélanges et substances, pour certaines substances, par exemple des métaux ou des substances peu solubles, des indications particulières seront nécessaires. Ainsi, la mise en application des critères relatifs aux métaux et aux composés métalliques, ainsi que décrit dans la série de l'OCDE sur les essais et évaluation n°29 reproduite en annexe 9 de ce document, est subordonnée à un exercice de validation approprié qui reste à faire.

3.10.1.7.3 Deux documents d'orientation (annexe 8 et 9) ont été préparés qui couvrent des aspects tels que l'interprétation des données et l'application des critères définis plus bas pour ces groupes de substances. Eu égard à la complexité de cet effet toxique et à l'ampleur du champ d'application du système, les documents d'orientation représentent un élément important du fonctionnement du système harmonisé (ainsi qu'indiqué ci-dessus, la validation de l'annexe 9 reste à faire).

3.10.1.7.4 Les systèmes de classification en vigueur ont été passés en revue, notamment le système en matière de distribution et d'utilisation de l'Union européenne, la procédure d'évaluation des dangers révisée du GESAMP, le système de l'OMI concernant les polluants marins, le système européen relatif au transport routier et ferroviaire (Règlement international concernant le transport des marchandises dangereuses par chemin de fer - RID/Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route - ADR), les systèmes du Canada et des États-Unis relatifs aux pesticides et le système des États-Unis relatif au transport terrestre. Le système harmonisé convient aux marchandises emballées relevant des systèmes visant la distribution et l'utilisation et le transport multimodal, et certains éléments du système harmonisé peuvent s'appliquer au transport terrestre en vrac et au transport maritime en vrac conformément à l'annexe II de MARPOL 73/78 dans la mesure où la Convention se rapporte à la toxicité aquatique.

3.10.2 Critères de classification des substances

3.10.2.1 Le système de classification harmonisé des substances comprend trois catégories de toxicité aiguë et quatre catégories de toxicité chronique (voir figure 3.10.1). La classification des substances dans les catégories de toxicité aiguë s'effectue indépendamment de leur classification dans les catégories de toxicité chronique. Les critères régissant la classification d'une substance dans les catégories de toxicité aiguë I à III sont définis exclusivement d'après des données de toxicité aiguë (CE_{50} ou CL_{50}). Les critères de classification d'une substance dans les catégories de toxicité chronique conjuguent deux types d'information : des données de toxicité aiguë et des données sur le destin du produit dans l'environnement (dégradabilité et bioaccumulation). S'agissant de classer les mélanges dans les catégories de toxicité chronique, les propriétés de dégradation et de bioaccumulation proviennent d'essais sur les composants.

3.10.2.2 Les substances classées d'après les critères suivants relèvent de la catégorie «dangereuses pour le milieu aquatique». Ces critères décrivent en détail les catégories de classification. Ils sont résumés sous forme de diagramme au tableau 3.10.1.

Figure 3.10.1 : Catégories de danger pour les substances dangereuses pour l'environnement**Toxicité aiguë**

<u>Catégorie : toxicité aiguë I</u>	
CL ₅₀ 96h (pour les poissons)	≤1 mg/l et/ou
CE ₅₀ 48h (pour les crustacés)	≤1 mg/l et/ou
CEr ₅₀ 72 ou 96h (pour les algues et d'autres plantes aquatiques)	≤1 mg/l.
La catégorie de toxicité aiguë I peut être subdivisée pour certains systèmes réglementaires de façon à inclure une gamme inférieure : C(E)L ₅₀ ≤0,1 mg/l	
<u>Catégorie : toxicité aiguë II</u>	
CL ₅₀ 96h (pour les poissons)	>1 - ≤10 mg/l et/ou
CE ₅₀ 48h (pour les crustacés)	>1 - ≤10 mg/l et/ou
CEr ₅₀ 72 ou 96h (pour les algues ou d'autres plantes aquatiques)	>1 - ≤10 mg/l.
<u>Catégorie : toxicité aiguë III</u>	
CL ₅₀ 96h (pour les poissons)	>10 - ≤100 mg/l et/ou
CE ₅₀ 48h (pour les crustacés)	>10 - ≤100 mg/l et/ou
CEr ₅₀ 72 ou 96h (pour les algues ou d'autres plantes aquatiques)	>10 - ≤100mg/l.
Certains systèmes réglementaires peuvent étendre cette fourchette au-delà d'une C(E)L ₅₀ de 100 mg/l par l'introduction d'une autre catégorie.	

Toxicité chronique

<u>Catégorie : toxicité chronique I</u>	
CL ₅₀ 96h (pour les poissons)	≤1 mg/l et/ou
CE ₅₀ 48h (pour les crustacés)	≤1 mg/l et/ou
CEr ₅₀ 72 ou 96h (pour les algues et d'autres plantes aquatiques)	≤1 mg/l.
et la substance n'est pas rapidement dégradable et/ou le log K _{oc} ≥ 4 (sauf si le facteur de bioconcentration déterminé par voie expérimentale <500)	
<u>Catégorie : toxicité chronique II</u>	
CL ₅₀ 96h (pour les poissons)	>1 - ≤10 mg/l et/ou
CE ₅₀ 48h (pour les crustacés)	>1 - ≤10 mg/l et/ou
CEr ₅₀ 72 ou 96h (pour les algues ou d'autres plantes aquatiques)	>1 - ≤10 mg/l.
et la substance n'est pas rapidement dégradable et/ou le log K _{oc} ≥ 4 (sauf si le facteur de bioconcentration déterminé par voie expérimentale <500), sauf si les CSEO de la toxicité chronique sont >1 mg/l.	
<u>Catégorie : toxicité chronique III</u>	
CL ₅₀ 96h (pour les poissons)	>10 - ≤100 mg/l et/ou
CE ₅₀ 48h (pour les crustacés)	>10 - ≤100 mg/l et/ou
CEr ₅₀ 72 ou 96h (pour les algues ou d'autres plantes aquatiques)	>10 - ≤100 mg/l.
et la substance n'est pas rapidement dégradable et/ou le log K _{oc} ≥ 4 (sauf si le facteur de bioconcentration déterminé par voie expérimentale <500), sauf si les CSEO de la toxicité chronique sont >1 mg/l.	
<u>Catégorie : toxicité chronique IV</u>	
Les substances peu solubles pour lesquelles aucune toxicité aiguë n'a été enregistrée aux concentrations allant jusqu'à leur solubilité dans l'eau, qui ne se dégradent pas rapidement et qui possèdent un K _{oc} ≥4, indiquant qu'elles sont susceptibles de s'accumuler dans les organismes vivants, seront classées dans cette catégorie, à moins que d'autres données scientifiques montrent que cette classification est inutile. Ces données scientifiques incluent un facteur de bioconcentration déterminé par voie expérimentale <500 ou des CSEO de toxicité chronique >1 mg/l, ou des données attestant une dégradation rapide dans l'environnement.	

NOTE : CEr₅₀ ou CE₅₀^{réf} = concentration induisant un effet sur le taux de croissance de 50% de la population.

Tableau 3.10.1 : Système de classification des substances dangereuses pour le milieu aquatique

Eléments sur les critères de classification				Catégories de classification	
Toxicité		Dégradabilité (note 3)	Bioaccumulation (note 4)		
Aiguë (note 1a et 1b)	Chronique (note 2a et 2b)			Toxicité aiguë	Toxicité chronique
Encadré 1 : valeur \leq 1,00 mg/l		Pas de dégradabilité rapide	facteur de bioaccumulation \geq 500 mg/l ou, s'il manque, $\log K_{oc} \geq 4$	Catégorie : Tox. aiguë I Encadré 1	Catégorie : Tox. chronique I Encadrés 1+5+6 Encadrés 1+5 Encadrés 1+6
Encadré 2 : 1,0 < valeur \leq 10,0 mg/l				Catégorie : Tox. aiguë II Encadré 2	Catégorie : Tox. chronique II Encadrés 2+5+6 Encadrés 2+5 Encadrés 2+6 Sauf si encadré 7
Encadré 3 : 10,0 < valeur \leq 100 mg/l				Catégorie : Tox. aiguë III Encadré 3	Catégorie : Tox. chronique III Encadrés 3+5+6 Encadrés 3+5 Encadrés 3+6 Sauf si encadré 7
Encadré 4 : Pas de toxicité aiguë (note 5)				Encadré 7 : valeur > 1,00 mg/l	

Notes relatives au tableau 3.10.1 :

NOTA 1a: Gamme de toxicité aiguë fondée sur les valeurs de la $C(E)L_{50}$ en mg/l pour les poissons, les crustacés et/ou les algues ou d'autres plantes aquatiques (ou estimation de la relation quantitative structure-activité en l'absence de données expérimentales).

1b: Si la toxicité à l'égard des algues $C(E)r_{50}$ [= concentration induisant un effet sur le taux de croissance de 50% de la population] est plus de 100 fois inférieure à celle de la prochaine espèce la plus sensible et entraîne une classification basée uniquement sur cet effet, il conviendrait de vérifier si cette toxicité est représentative de la toxicité envers les plantes aquatiques. S'il a été démontré que tel n'est pas le cas, il appartiendra à un expert de décider de classer ou non la substance. La classification devrait être basée sur la CEr_{50} . Dans les cas où le fondement de la CE_{50} n'est pas stipulé et qu'aucune CEr_{50} n'a été relevée, la classification doit s'appuyer sur la CE_{50} la plus faible.

2a: Gamme de toxicité chronique fondée sur les valeurs de la CSEO en mg/l pour les poissons ou les crustacés ou d'autres mesures reconnues pour la toxicité à long terme.

2b: Le système est appelé à être développé afin d'intégrer les données relatives à la toxicité chronique.

3: *L'absence de dégradabilité rapide se fonde soit sur l'absence de biodégradabilité immédiate soit sur d'autres données montrant l'absence de dégradation rapide.*

4: *Potentiel de bioaccumulation basé sur un facteur de bioconcentration ≥ 500 obtenu par voie expérimentale ou, à défaut, un $\log K_{oe} \geq 4$ à condition que le $\log K_{oe}$ soit un descripteur approprié du potentiel de bioaccumulation de la substance. Les valeurs mesurées du $\log K_{oe}$ priment sur les valeurs estimées et les valeurs mesurées du facteur de bioconcentration priment sur les valeurs du $\log K_{oe}$.*

5: *«Pas de toxicité aiguë» signifie que la $C(E)L_{50}$ est supérieure à la solubilité dans l'eau. Vaut également pour les substances peu solubles (solubilité dans l'eau $< 1,00$ mg/l) pour lesquelles il existe des données démontrant que l'essai de toxicité aiguë n'aurait pas livré une mesure réelle de la toxicité intrinsèque.*

3.10.2.3 Le système de classification reconnaît que le danger intrinsèque principal à l'égard des organismes aquatiques est représenté à la fois par la toxicité aiguë et chronique de la substance, dont les importances relatives sont déterminées par le système réglementaire en vigueur. Il est possible de distinguer le danger aigu du danger chronique et de définir ainsi des catégories de danger séparées pour ces deux propriétés qui représentent une gradation dans le niveau de danger identifié. Les plus faibles valeurs de toxicité servent normalement à définir la ou les catégories de danger appropriées. Dans certaines circonstances, on pourra cependant appliquer une démarche fondée sur le poids respectif des données disponibles. Les données de toxicité aiguë sont les plus faciles à obtenir et les essais s'y rapportant les plus normalisés. C'est pourquoi, ces données forment le pilier du système de classification.

3.10.2.4 La toxicité aiguë représente un aspect essentiel de la définition du danger dans les cas où le transport de grandes quantités d'une substance comporte un risque à court terme associé à l'éventualité d'un accident ou d'une fuite de grande ampleur. Des catégories de danger sont donc définies jusqu'à des valeurs de $C(E)L_{50}$ de 100 mg/l, bien que des catégories allant jusqu'à 1 000 mg/l puissent être appliquées dans certains dispositifs réglementaires. La catégorie de toxicité aiguë I peut être subdivisée de façon à inclure une catégorie supplémentaire pour la toxicité aiguë [$C(E)L_{50} \leq 0,1$ mg/l] dans certains systèmes réglementaires tels que celui défini par MARPOL 73/78 (Annexe II : Règles relatives à la prévention de la pollution par les substances liquides nocives transportées en vrac). D'après ce qui est prévu, son utilisation devrait se limiter aux systèmes réglementant le transport en vrac.

3.10.2.5 S'agissant des substances emballées, on considère que le danger principal est défini par la toxicité chronique, bien qu'une toxicité aiguë se manifestant à des valeurs de $C(E)L_{50} \leq 1$ mg/l soit aussi jugée dangereuse. On estime qu'il est possible de retrouver des substances à des concentrations allant jusqu'à 1 mg/l dans le milieu aquatique, à la suite d'une utilisation et d'un rejet normaux. À des niveaux de toxicité supérieurs à ce qui précède, on considère que la toxicité à court terme ne décrit pas le danger principal, qui résulte de faibles concentrations exerçant des effets à plus long terme. Aussi plusieurs catégories de danger sont-elles définies sur la base des niveaux de toxicité chronique à l'égard du milieu aquatique. Les données de toxicité chronique manquant cependant pour beaucoup de substances, il est nécessaire d'utiliser les données disponibles sur la toxicité aiguë pour estimer cette propriété. Les propriétés intrinsèques que sont l'absence de dégradabilité rapide et/ou le potentiel de concentration dans les organismes vivants combinées à la toxicité aiguë peuvent être utilisées pour classer une substance dans une catégorie de danger chronique. Lorsque les données de toxicité chronique montrent que les valeurs de CSEO sont supérieures à 1 mg/l, la classification dans une catégorie de danger chronique n'est plus nécessaire. De même, en ce qui concerne les substances possédant une $C(E)L_{50} > 100$ mg/l, la toxicité est jugée insuffisante pour justifier une classification dans la plupart des systèmes réglementaires.

3.10.2.6 Si le système actuel continue à classer les substances dans une catégorie de danger chronique d'après les données de toxicité aiguë combinées à l'absence de dégradation rapide et/ou un potentiel de bioaccumulation, il n'en reste pas moins que les données de toxicité chronique réelles offrent

une meilleure base de classification, le cas échéant. Les responsables du système ont donc l'intention de le développer, afin qu'il puisse intégrer ces données. Dans cette perspective, la classification dans une catégorie de danger chronique reposera de préférence sur les données de toxicité chronique disponibles plutôt que sur les informations tirées de la toxicité aiguë combinées à l'absence de dégradation rapide et/ou un potentiel de bioaccumulation.

3.10.2.7 Sont reconnus les objectifs de classification de MARPOL 73/78 (Annexe II) qui couvrent le transport de marchandises en vrac dans des navires-citernes et visent à réglementer le rejet de substances à la mer lors des opérations de nettoyage des citernes ou de déballastage et à établir des types de navires appropriés. Ils vont au-delà de la protection des écosystèmes aquatiques, bien que cet objectif soit clairement inclus. Des catégories de danger supplémentaires tenant compte de facteurs tels que les propriétés physico-chimiques et la toxicité à l'égard des mammifères pourront donc être utilisées.

3.10.2.8 Toxicité sur le milieu aquatique

3.10.2.8.1 Les organismes mis à l'épreuve, poissons, crustacés et algues, sont des espèces représentatives couvrant une gamme étendue de niveaux trophiques et de taxons, et les méthodes d'essai sont très normalisées. Les données relatives à d'autres organismes peuvent aussi être prises en compte, à condition qu'elles représentent une espèce et des effets expérimentaux équivalents. L'essai d'inhibition de la croissance des algues est un essai chronique, mais la CE_{50} est considérée comme une valeur de toxicité aiguë aux fins de la classification. Cette CE_{50} devrait normalement s'appuyer sur l'inhibition du taux de croissance. S'il n'existe que la CE_{50} fondée sur la réduction de la biomasse ou que le paramètre auquel se rapporte la CE_{50} n'est pas spécifié, cette valeur peut être utilisée de la même façon.

3.10.2.8.2 Les essais de toxicité pour le milieu aquatique impliquent par nature la dissolution de la substance d'essai dans le milieu aqueux examiné et le maintien d'une concentration d'exposition biodisponible et stable tout au long de l'essai. Certaines substances étant difficiles à tester suivant les procédures normalisées, des orientations particulières seront élaborées afin de faciliter l'interprétation des données concernant ces substances et d'indiquer comment utiliser les données lorsqu'on applique les critères de classification.

3.10.2.9 Bioaccumulation

C'est la bioaccumulation des substances dans les organismes aquatiques qui peut entraîner des effets toxiques à long terme, même lorsque la concentration de ces substances dans l'eau est faible. Le potentiel de bioaccumulation est déterminé en fonction de la répartition entre le n-octanol et l'eau. La relation entre le coefficient de répartition d'une substance organique et sa bioconcentration telle que mesurée par le facteur de bioconcentration dans le poisson est largement étayée par les publications scientifiques. Afin d'identifier les substances ayant un réel potentiel de bioconcentration, on applique une valeur de seuil de $\log K_{oe} \geq 4$. Sachant que le $\log K_{oe}$ ne remplace qu'imparfaitement le facteur de bioconcentration mesuré, cette dernière valeur primera toujours. On considère qu'un facteur de bioconcentration < 500 dans le poisson indique un faible degré de bioconcentration.

3.10.2.10 Dégradabilité rapide

3.10.2.10.1 Les substances qui se dégradent rapidement peuvent être éliminées rapidement de l'environnement. Si elles sont susceptibles d'engendrer des effets, en particulier en cas de fuite ou d'accident, ceux-ci seront localisés et de courte durée. Les substances qui ne se dégradent pas rapidement dans le milieu aquatique risquent d'exercer une action toxique à une grande échelle spatio-temporelle. L'une des façons de démontrer la dégradation rapide consiste à appliquer les essais de dépistage de la biodégradation destinés à déterminer si une substance est «immédiatement biodégradable». Une substance obtenant un résultat positif à l'issue de cet essai de dépistage aura tendance à se biodégrader immédiatement.

dans le milieu aquatique, et a donc peu de chances d'y persister. Cependant, l'obtention d'un résultat négatif à l'issue de l'essai de dépistage ne signifie pas nécessairement que la substance ne se dégradera pas rapidement dans l'environnement. En conséquence, un critère supplémentaire a été ajouté afin de permettre l'utilisation des données montrant que la substance a effectivement subi une dégradation biologique ou non supérieure à 70 pour cent dans le milieu aquatique, en l'espace de 28 jours. Si la dégradation a pu être démontrée dans des conditions qui reflètent réellement celles de l'environnement, la substance répond à la définition de dégradabilité rapide. Les nombreuses données sur la dégradation disponibles sous la forme de demi-vies de dégradation peuvent aussi être utilisées dans la définition de la dégradation rapide. Le document d'orientation inclus en annexe 8 fournit des détails concernant l'interprétation de ces données. Certains essais mesurent la biodégradation finale de la substance, c'est-à-dire sa minéralisation complète. La biodégradation primaire ne permet normalement pas d'évaluer la dégradabilité rapide, sauf s'il peut être démontré que les produits de dégradation ne remplissent pas les critères de classification des substances dangereuses pour le milieu aquatique.

3.10.2.10.2 Soulignons que, dans la nature, la dégradation peut être biologique ou non (par exemple par hydrolyse) et les critères utilisés reflètent cet état de choses. Remarquons également que le fait qu'une substance ne remplisse pas les critères de biodégradabilité immédiate des essais de l'OCDE ne signifie pas qu'elle ne se dégradera pas rapidement dans l'environnement. Si cette dégradation rapide peut être montrée, la substance doit être considérée comme rapidement dégradable. L'hydrolyse peut être prise en considération si les produits de l'hydrolyse ne remplissent pas les critères de classification des substances dangereuses pour le milieu aquatique. Une définition de la dégradabilité rapide est donnée ci-après. D'autres indices de dégradation rapide dans l'environnement peuvent aussi être examinés et sont susceptibles d'être particulièrement importants si les substances inhibent l'activité microbienne aux concentrations appliquées dans les essais normalisés. Le document d'orientation de l'annexe 8 facilite l'interprétation des données disponibles et précise leur étendue.

3.10.2.10.3 Les substances sont considérées comme rapidement dégradables dans l'environnement si les critères suivants se vérifient :

- a) Si, au cours des études de biodégradation immédiate sur 28 jours, on obtient les pourcentages de dégradation suivants :
 - essais fondés sur le carbone organique dissous : 70%
 - essais fondés sur la disparition de l'oxygène ou la formation de dioxyde de carbone : 60% du maximum théorique.Il faut parvenir à ces niveaux de biodégradation dans les dix jours qui suivent le début de la dégradation, ce dernier correspondant au stade où 10 pour cent de la substance est dégradée; ou
- b) Si, dans les cas où seules les données sur la DBO et la DCO sont disponibles, le rapport DBO5/DCO est $\geq 0,5$; ou
- c) s'il existe d'autres données scientifiques convaincantes démontrant que la substance peut être dégradée (biologiquement ou non) dans le milieu aquatique dans une proportion $>70\%$ en l'espace de 28 jours.

3.10.2.11 *Substances minérales et métaux*

3.10.2.11.1 Pour les substances minérales et les métaux, la notion de dégradabilité telle qu'elle est appliquée aux composés organiques n'a guère de signification, voire aucune. La substance peut subir une transformation sous l'action des processus intervenant normalement dans l'environnement, qui augmente ou diminue la biodisponibilité de l'espèce toxique. Les données relatives à la bioaccumulation doivent aussi

être traitées avec précaution. Des conseils particuliers seront fournis sur la façon d'interpréter les données se rapportant à ces substances en vue de déterminer si ces substances répondent aux critères de classification.

3.10.2.11.2 Les métaux et les substances minérales peu solubles peuvent exercer une toxicité aiguë ou chronique sur le milieu aquatique, selon la toxicité intrinsèque de l'espèce minérale biodisponible et la quantité de cette substance susceptible d'entrer en solution ainsi que la vitesse à laquelle ce phénomène se produit. Un mode opératoire relatif à l'essai de ces substances peu solubles est proposé en annexe 9. Ce mode opératoire est en cours de validation par l'OCDE.

3.10.2.12 *Catégorie de toxicité chronique IV*

Le système introduit également une classification de type «filet de sécurité» (catégorie : toxicité chronique IV) à utiliser si les données disponibles ne permettent pas de classer la substance d'après les critères officiels, mais suscitent néanmoins certaines préoccupations. Les critères précis ne sont pas définis, à une exception près. Les substances organiques peu solubles dans l'eau pour lesquelles aucune toxicité n'a été démontrée peuvent être classées si elles ne se dégradent pas rapidement et si elles présentent en outre un potentiel de bioaccumulation. On estime que pour ces substances peu solubles, la toxicité peut ne pas avoir été évaluée correctement au cours de l'essai à court terme en raison des faibles niveaux d'exposition et de la lenteur potentielle de l'absorption par l'organisme. La classification ne se justifie plus si l'absence d'effets à long terme a pu être démontrée, autrement dit, des CSEO à long terme supérieures à la solubilité dans l'eau ou à 1 mg/l, ou une dégradation rapide dans l'environnement.

3.10.2.13 *Relations quantitatives structure-activité*

Les résultats expérimentaux des essais sont préférables, mais faute de données expérimentales, les relations quantitatives structure-activité validées pour la toxicité aquatique et le log K_{oe} peuvent servir à la classification. Il n'est pas nécessaire de modifier les critères convenus lorsqu'on fait appel à ces relations quantitatives structure-activité validées, si elles se limitent aux substances chimiques dont le mode d'action et l'applicabilité sont bien caractérisés. Les valeurs calculées de la toxicité et du log K_{oe} doivent non seulement être fiables, mais valables dans le contexte du filet de sécurité. Les relations quantitatives structure-activité permettant de prédire la biodégradation immédiate n'autorisent cependant pas une estimation suffisamment précise de la dégradation rapide.

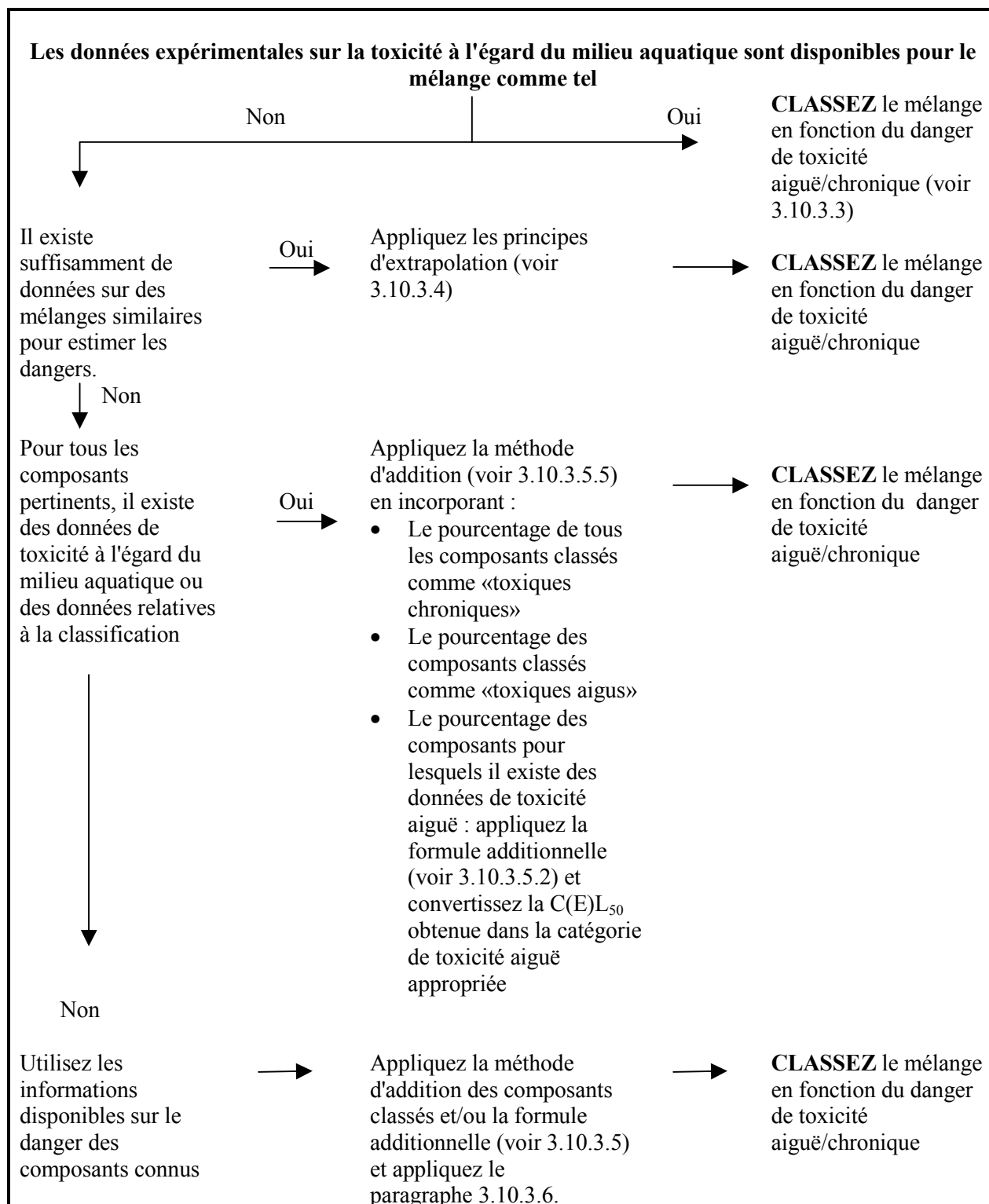
3.10.3 *Critères de classification des mélanges*

3.10.3.1 Le système de classification des mélanges reprend toutes les catégories de classification utilisées pour les substances : les catégories de toxicité aiguë I à III et les catégories de toxicité chronique I à IV. L'hypothèse énoncée ci-après permet, s'il y a lieu, d'exploiter toutes les données disponibles aux fins de la classification des dangers du mélange pour le milieu aquatique.

Les «composants pertinents» d'un mélange sont ceux dont la concentration est au moins égale à 1 pour cent (poids/poids), sauf si l'on suppose (par exemple dans le cas d'un composé très toxique) qu'un composant présent à une concentration inférieure à 1 pour cent justifie néanmoins la classification du mélange en raison de son danger pour le milieu aquatique.

3.10.3.2 La classification des dangers pour le milieu aquatique obéit à une démarche séquentielle et dépend du type d'information disponible pour le mélange proprement dit et ses composants. La démarche séquentielle comprend : a) une classification fondée sur des mélanges testés ; b) une classification fondée sur des principes d'extrapolation ; c) l'«addition des composants classés» et/ou l'application d'une «formule additionnelle». La figure 3.10.2 décrit la marche à suivre.

Figure 3.10.2 : Démarche séquentielle appliquée à la classification des mélanges en fonction de leur toxicité aiguë ou chronique à l'égard du milieu aquatique



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

3.10.3.3.1 Si la toxicité du mélange à l'égard du milieu aquatique a été éprouvée expérimentalement, le mélange peut être classé selon les critères adoptés pour les substances, mais seulement pour la toxicité aiguë. La classification doit s'appuyer sur les données concernant les poissons, les crustacés, les algues et les plantes. Il n'est pas possible de classer les mélanges en tant que tels d'après les données de la CL_{50} ou de la CE_{50} dans les catégories de toxicité chronique parce que ces catégories reposent sur des données relatives à la toxicité et au devenir dans l'environnement et qu'il n'existe pas de données sur la dégradabilité et la bioaccumulation pour les mélanges. Il est impossible d'appliquer les critères à la classification de la toxicité chronique étant donné que les données provenant des essais de dégradabilité et de bioaccumulation pratiqués sur des mélanges ne sont pas interprétables; elles n'ont de sens que pour les composants pris isolément.

3.10.3.3.2 Si l'on dispose de données expérimentales relatives à la toxicité aiguë (CL_{50} ou CE_{50}) pour le mélange comme tel, il convient d'utiliser ces données ainsi que les informations relatives à la classification des composants dans les catégories de toxicité chronique, afin de compléter la classification des mélanges testés comme suit. Le cas échéant, les données de toxicité chronique (long terme) (CSEO) doivent également être prises en compte.

- $C(E)L_{50}$ (CL_{50} ou CE_{50}) du mélange testé ≤ 100 mg/l et la CSEO du mélange testé $\leq 1,0$ mg/l ou inconnue :
 - Classez le mélange dans les catégories de toxicité aiguë I, II ou III
 - Additionnez les composants classés (voir 3.10.3.5.5) aux fins de la classification du mélange dans une des catégories de toxicité chronique I, II, III, IV (ou dans aucune catégorie de toxicité chronique si ce n'est pas nécessaire).

- $C(E)L_{50}$ du mélange testé ≤ 100 mg/l et la CSEO du mélange testé $> 1,0$ mg/l :
 - Classez le mélange dans les catégories de toxicité aiguë I, II ou III
 - Additionnez les composants classés (voir 3.10.3.5.5) aux fins de la classification du mélange dans la catégorie de toxicité chronique I. Si le mélange n'entre pas dans cette catégorie, il n'est pas nécessaire de le classer en toxicité chronique.

- $C(E)L_{50}$ du mélange testé > 100 mg/l ou supérieure à la solubilité dans l'eau et la CSEO du mélange testé $\leq 1,0$ mg/l ou inconnue :
 - Il n'est pas nécessaire de classer le mélange dans une catégorie de danger de toxicité aiguë
 - Additionnez les composants classés (voir 3.10.3.5.5) aux fins de la classification du mélange dans la catégorie de toxicité chronique IV ou dans aucune catégorie de toxicité chronique si ce n'est pas nécessaire.

- $C(E)L_{50}$ du mélange testé > 100 mg/l ou supérieure à la solubilité dans l'eau et la CSEO du mélange testé $> 1,0$ mg/l
 - Il n'est pas nécessaire de classer le mélange dans une catégorie de danger de toxicité aiguë ou chronique

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

3.10.3.4.1 Si la toxicité du mélange à l'égard du milieu aquatique n'a pas été éprouvée par voie expérimentale, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants et sur des mélanges similaires mis à l'essai pour caractériser correctement les dangers du mélange, ces données seront utilisées conformément aux règles d'extrapolation 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.

3.10.3.4.2 *Dilution*

Si le mélange résulte de la dilution d'un autre mélange classé ou d'une substance avec un diluant classé dans une catégorie de toxicité égale ou inférieure à celle du composant original le moins toxique et qui ne devrait pas affecter la toxicité des autres composants, le nouveau mélange peut être classé comme équivalent au mélange ou à la substance originaux.

Si le mélange est formé par la dilution d'un autre mélange classé ou par la dilution d'une substance avec de l'eau ou un autre produit parfaitement inoffensif, la toxicité du mélange peut être calculée d'après celle du mélange ou de la substance originaux.

3.10.3.4.3 *Variation entre les lots*

La toxicité d'un lot d'un mélange complexe à l'égard du milieu aquatique peut être considérée comme largement équivalente à celle d'un autre lot du même mélange commercial produit par ou sous le contrôle du même fabricant, sauf si on a une raison de croire que la composition du mélange varie suffisamment pour modifier la toxicité du lot à l'égard du milieu aquatique. Si tel est le cas, une nouvelle classification s'impose.

3.10.3.4.4 *Concentration des mélanges classés dans les catégories les plus toxiques (chronique I et aiguë I)*

Si un mélange est classé dans les catégories de toxicité chronique I et/ou aiguë I et que l'on accroît la concentration de composants toxiques classés dans ces mêmes catégories de toxicité, le mélange concentré doit demeurer dans la même catégorie que le mélange original, sans essai supplémentaire.

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

Soit trois mélanges de composants identiques, où A et B appartiennent à la même catégorie de toxicité et où C renferme des composants possédant la même activité toxique à des concentrations intermédiaires à celles des composants des mélanges A et B ; dans ce cas, le mélange C est supposé être dans la même catégorie de toxicité que A et B.

3.10.3.4.6 *Mélanges fortement semblables*

Soit :

- a) Deux mélanges : i) A + B
ii) C + B;
- b) La concentration du composant 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 classification de A et de C sont disponibles et 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) est déjà classé d'après des données expérimentales, alors le mélange ii) peut être rangé dans la même catégorie.

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

3.10.3.5.1 La classification d'un mélange résulte de l'addition de la classification de ses composants. Le pourcentage de composants classés comme «toxiques aigus» ou «toxiques chroniques» est introduit directement dans la méthode d'addition. Les paragraphes 3.10.3.5.5 décrivent des détails de cette méthode.

3.10.3.5.2 Les mélanges peuvent comporter à la fois des composants classés (catégories de toxicité aiguë I, II, III et/ou chronique I, II, III, IV) et des composants pour lesquels il existe des données expérimentales adéquates. Si l'on dispose de données de toxicité adéquates pour plus d'un composant du mélange, la toxicité conjuguée de ces composants peut se calculer à l'aide de la formule additionnelle suivante, et la toxicité calculée peut servir à classer la fraction du mélange composée de ces composants dans une catégorie de danger de toxicité aiguë, qui sera ensuite utilisée dans la méthode d'addition.

$$\frac{\sum_n C_i}{L(E)C_{50m}} = \sum_n \frac{C_i}{L(E)C_{50i}}$$

où :

C_i	=	concentration de composant i (pourcentage pondéral)
$C(E)L_{50i}$	=	(mg/l) CL_{50} ou CE_{50} pour le composant i
n	=	nombre de composants, et i va de 1 à n
$C(E)L_{50m}$	=	$C(E)L_{50}$ de la fraction du mélange constituée de composants pour lesquels il existe des données expérimentales

3.10.3.5.3 Si la formule additionnelle est appliquée à une partie du mélange, il est préférable de calculer la toxicité de cette partie du mélange en introduisant, pour chaque substance, des valeurs de toxicité se rapportant à la même espèce (de poisson, de daphnie ou d'algue) et en sélectionnant ensuite la toxicité la plus élevée (valeur la plus basse), obtenue en utilisant l'espèce la plus sensible des trois. Néanmoins, si les données de toxicité de chaque composant ne se rapportent pas toutes à la même espèce, la valeur de toxicité de chaque composant doit être choisie de la même façon que les valeurs de toxicité pour la classification des substances, autrement dit, il faut utiliser la toxicité la plus élevée (de l'organisme expérimental le plus sensible). La toxicité aiguë ainsi calculée peut ensuite servir à classer cette partie du mélange dans les catégories de toxicité aiguë I, II ou III, suivant les mêmes critères que pour les substances.

3.10.3.5.4 Si un mélange a été classé de diverses manières, on retiendra la méthode livrant le résultat le plus prudent.

3.10.3.5.5 *Méthode d'addition*

3.10.3.5.5.1 Raisonement

3.10.3.5.5.1.1 Dans le cas des catégories de toxicité aiguë I/chronique I à aiguë III/chronique III, les critères de toxicité sous-jacents diffèrent d'un facteur 10 d'une catégorie à l'autre. Les substances classées dans une gamme de toxicité élevée peuvent donc contribuer à la classification du mélange dans une gamme inférieure. Le calcul de ces catégories de classification doit donc intégrer simultanément la contribution de toutes les substances classées dans les catégories de toxicité aiguë I/chronique I à aiguë III/chronique III.

3.10.3.5.5.1.2 Si un mélange contient des composants classés dans la catégorie de toxicité aiguë I, il faut être attentif au fait que lorsque la toxicité aiguë de ces composants est nettement inférieure à 1 mg/l, ils contribuent à la toxicité du mélange, même à faible concentration. (Voir aussi *Classification des substances et des mélanges dangereux*, chapitre 1.3, paragraphe 1.3.3.2.1). Les composants actifs des pesticides sont souvent très toxiques pour le milieu aquatique, mais d'autres substances le sont également, notamment les composés organométalliques. Dans ces circonstances, l'application des valeurs de seuil/limites de concentration normales peut déboucher sur une «sous-classification» du mélange. Il convient, par conséquent, d'appliquer des facteurs multiplicatifs pour tenir compte des composants très toxiques, comme le décrit le paragraphe 3.10.3.5.5.5.

3.10.3.5.5.2 Méthode de classification

En général, pour les mélanges, une classification plus sévère l'emporte sur une classification moins sévère, par exemple, une classification dans la catégorie de toxicité chronique I l'emporte sur une classification en chronique II. Par conséquent, la classification est déjà terminée si elle a abouti à la catégorie de toxicité chronique I. Comme il n'existe pas de classification plus sévère que la chronique I, il est inutile de pousser le processus de classification plus loin.

3.10.3.5.5.3 Classification dans les catégories de toxicité aiguë I, II et III

3.10.3.5.5.3.1 On commence par examiner tous les composants classés dans la catégorie de toxicité aiguë I. Si la somme de ces composants dépasse 25 pour cent, le mélange est classé dans la catégorie aiguë I. Si le calcul débouche sur une classification du mélange dans la catégorie aiguë I, le processus de classification est terminé.

3.10.3.5.5.3.2 Si le mélange n'est pas classé dans la catégorie de toxicité aiguë I, on examine s'il entre dans la catégorie aiguë II. Un mélange est classé dans la catégorie aiguë II si la somme de tous les composants classés dans la catégorie aiguë I multipliée par dix et additionnée à la somme de tous les composants classés dans la catégorie aiguë II est supérieure à 25 pour cent. Si le calcul débouche sur une classification du mélange dans la catégorie aiguë II, le processus de classification est terminé.

3.10.3.5.5.3.3 Si le mélange ne relève pas des catégories aiguë I ou II, on examine s'il entre dans la catégorie aiguë III. Un mélange est classé dans la catégorie aiguë III si la somme de tous les composants classés dans la catégorie aiguë I multipliée par cent plus la somme de tous les composants classés dans la catégorie aiguë II multipliée par dix plus la somme de tous les composants classés dans la catégorie aiguë III est supérieure à 25 pour cent.

3.10.3.5.5.3.4 La classification des mélanges en fonction de leur toxicité aiguë par l'addition des composants classés est résumée au tableau 3.10.2.

Tableau 3.10.2 : Classification des mélanges en fonction de leur toxicité aiguë par l'addition des composants classés

Somme des composants classés en :		Mélange classé en :
Aiguë I x M ^a	>25%	Aiguë I
(M x 10 x Aiguë I) + Aiguë II	>25%	Aiguë II
(M x 100 x Aiguë I) + (10 x Aiguë II) + Aiguë III	>25%	Aiguë III

^a *Le facteur M est expliqué au paragraphe 3.10.3.5.5.5.*

3.10.3.5.5.4 Classification dans les catégories de toxicité chronique I, II, III et IV

3.10.3.5.5.4.1 On commence par examiner tous les composants classés dans la catégorie de toxicité chronique I. Si la somme de ces composants dépasse 25 pour cent, le mélange est classé dans la catégorie chronique I. Si le calcul débouche sur une classification du mélange dans la catégorie chronique I, le processus de classification est terminé.

3.10.3.5.5.4.2 Si le mélange n'est pas classé dans la catégorie de toxicité chronique I, on examine s'il entre dans la catégorie chronique II. Un mélange est classé dans la catégorie chronique II si la somme de tous les composants classés dans la catégorie chronique I multipliée par dix et additionnée à la somme de tous les composants classés dans la catégorie chronique II est supérieure à 25 pour cent. Si le calcul débouche sur une classification du mélange dans la catégorie chronique II, le processus de classification est terminé.

3.10.3.5.5.4.3 Si le mélange ne relève pas des catégories chronique I ou II, on examine s'il entre dans la catégorie chronique III. Un mélange est classé dans la catégorie chronique III si la somme de tous les composants classés dans la catégorie chronique I multipliée par cent plus la somme de tous les composants classés dans la catégorie chronique II multipliée par dix plus la somme de tous les composants classés dans la catégorie chronique III est supérieure à 25 pour cent.

3.10.3.5.5.4.4 Si le mélange ne relève d'aucune des trois premières catégories de toxicité chronique, on examine s'il entre dans la catégorie chronique IV. Un mélange entre dans la catégorie chronique IV si la somme des pourcentages des composants classés en chronique I, II, III, IV est supérieure à 25 pour cent.

3.10.3.5.5.4.5 La classification des mélanges en fonction de leur toxicité chronique fondée sur la somme des composants classés est résumée au tableau 3.10.3.

Tableau 3.10.3 : Classification des mélanges en fonction de leur toxicité chronique par l'addition des composants classés

Somme des composants classés en :		Mélange classé en :
Chronique I x M ^a	>25%	Chronique I
(M x 10 x Chronique I) + Chronique II	>25%	Chronique II
(M x 100 x Chronique I) + (10 x Chronique II) + Chronique III	>25%	Chronique III
Chronique I + Chronique II + Chronique III + Chronique IV		Chronique IV

^a *Le facteur M est expliqué au paragraphe 3.10.3.5.5.5.*

3.10.3.5.5.5 Mélanges de composants hautement toxiques

Les composants rattachés à la catégorie de toxicité aiguë I exerçant une action toxique à des concentrations nettement inférieures à 1 mg/l sont susceptibles d'influencer la toxicité du mélange ; il faudrait leur attribuer un poids plus important dans l'addition pratiquée en vue de la classification. Lorsqu'un mélange renferme des composants classés dans les catégories aiguë I ou chronique I, on adoptera l'approche séquentielle décrite en 3.10.3.5.5.3 et 3.10.3.5.5.4 en multipliant les concentrations des composants relevant de la catégorie aiguë I par un facteur de façon à obtenir une somme pondérée, au lieu d'additionner les pourcentages tels quels. Autrement dit, la concentration de composant classé en aiguë I dans la colonne de gauche du tableau 3.10.2 et la concentration de composant classé en chronique I dans la colonne de gauche du tableau 3.10.3 sont multipliées par le facteur approprié. Les facteurs multiplicatifs à appliquer à ces composants sont définis d'après la valeur de la toxicité, comme le résume le tableau 3.10.4. Aussi pour classer un mélange contenant des composants relevant des catégories aiguë I ou chronique I, le classificateur doit-il connaître la valeur du facteur M pour appliquer la méthode d'addition. Sinon, la formule additionnelle (voir en 3.10.3.5.2) peut être utilisée si les données de toxicité de tous les composants très toxiques du mélange sont disponibles et qu'il existe des preuves convaincantes que tous les autres composants, y compris ceux pour lesquels des données de toxicité aiguë ne sont pas disponibles, sont peu ou pas toxiques et ne contribuent pas sensiblement au danger du mélange pour l'environnement.

Tableau 3.10.4 : Facteurs multiplicatifs pour les composants très toxiques des mélanges

Valeur de C(E)L ₅₀	Facteur multiplicatif (M)
0,1 < C(E)L ₅₀ ≤ 1	1
0,01 < C(E)L ₅₀ ≤ 0,1	10
0,001 < C(E)L ₅₀ ≤ 0,01	100
0,0001 < C(E)L ₅₀ ≤ 0,001	1 000
0,00001 < C(E)L ₅₀ ≤ 0,0001	10 000
(la série se poursuit au rythme d'un facteur 10 par intervalle)	

3.10.3.6 *Classification des mélanges de composants pour lesquels il n'existe aucune information utilisable*

Au cas où il n'existe pas d'informations utilisables sur la toxicité aiguë et/ou chronique pour le milieu aquatique d'un ou plusieurs composants pertinents, on conclut que le mélange ne peut être classé dans une ou plusieurs catégories de danger définitives. Dans cette situation, le mélange ne devrait être classé que sur la base des composants connus et porter la mention suivante : «le mélange est composé à x pour cent de composant(s) dont la toxicité à l'égard du milieu aquatique est inconnue».

3.10.4 **Signalisation du danger**

Des considérations générales et particulières au sujet des prescriptions d'étiquetage figurent au Chapitre 1.4 "*Signalisation 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.

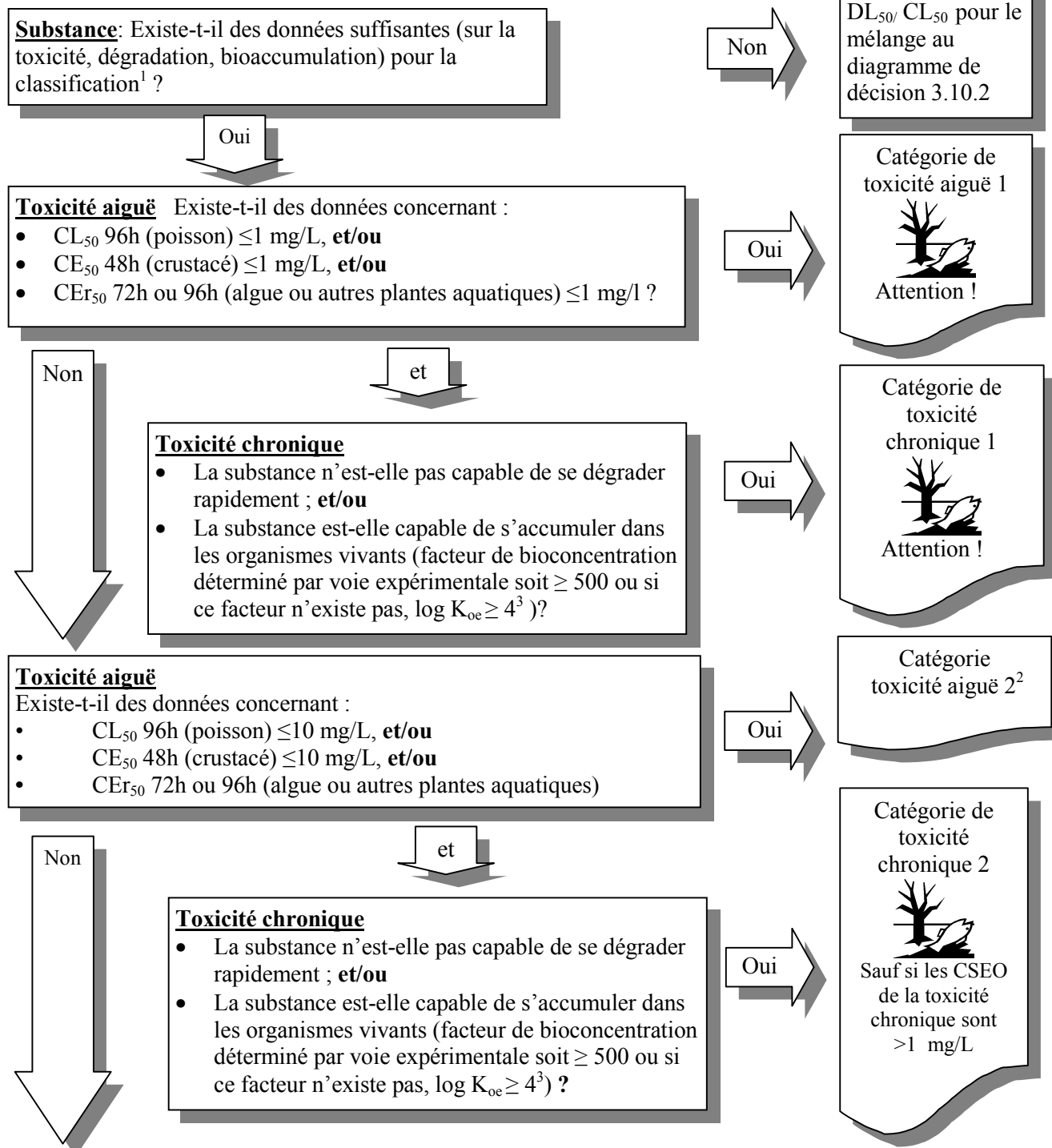
Tableau 3.10.5: Éléments d'étiquetage attribués aux produits dangereux pour le milieu aquatique

AIGÜE				
	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	
Symbole	Poisson et arbre	Aucun symbole	Aucun symbole	
Mention d'avertissement	Attention	Pas de formule d'avertissement	Pas de formule d'avertissement	
Mention de danger	Très toxique pour la vie aquatique	Toxique pour la vie aquatique	Nocif pour la vie aquatique	
CHRONIQUE				
	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
Symbole	Poisson et arbre	Poisson et arbre	Aucun symbole	Aucun symbole
Mention d'avertissement	Attention	Pas de formule d'avertissement	Pas de formule d'avertissement	Pas de formule d'avertissement
Mention de danger	Très toxique pour la vie aquatique, engendre des effets à long terme	Toxique pour la vie aquatique, engendre des effets à long terme	Nocif pour la vie aquatique, engendre des effets à long terme	Peut engendrer des effets nocifs à long terme pour la vie aquatique

3.10.5 **Procédure de décision pour les dangers au milieu aquatique**

La logique de décision qui suit n'est pas une partie du système de classification harmonisé, mais a été fournie ici en tant que conseils additionnels. Il est vivement recommandé que la personne chargée de l'étude de classification examine les critères avant et pendant l'utilisation de la logique de décision.

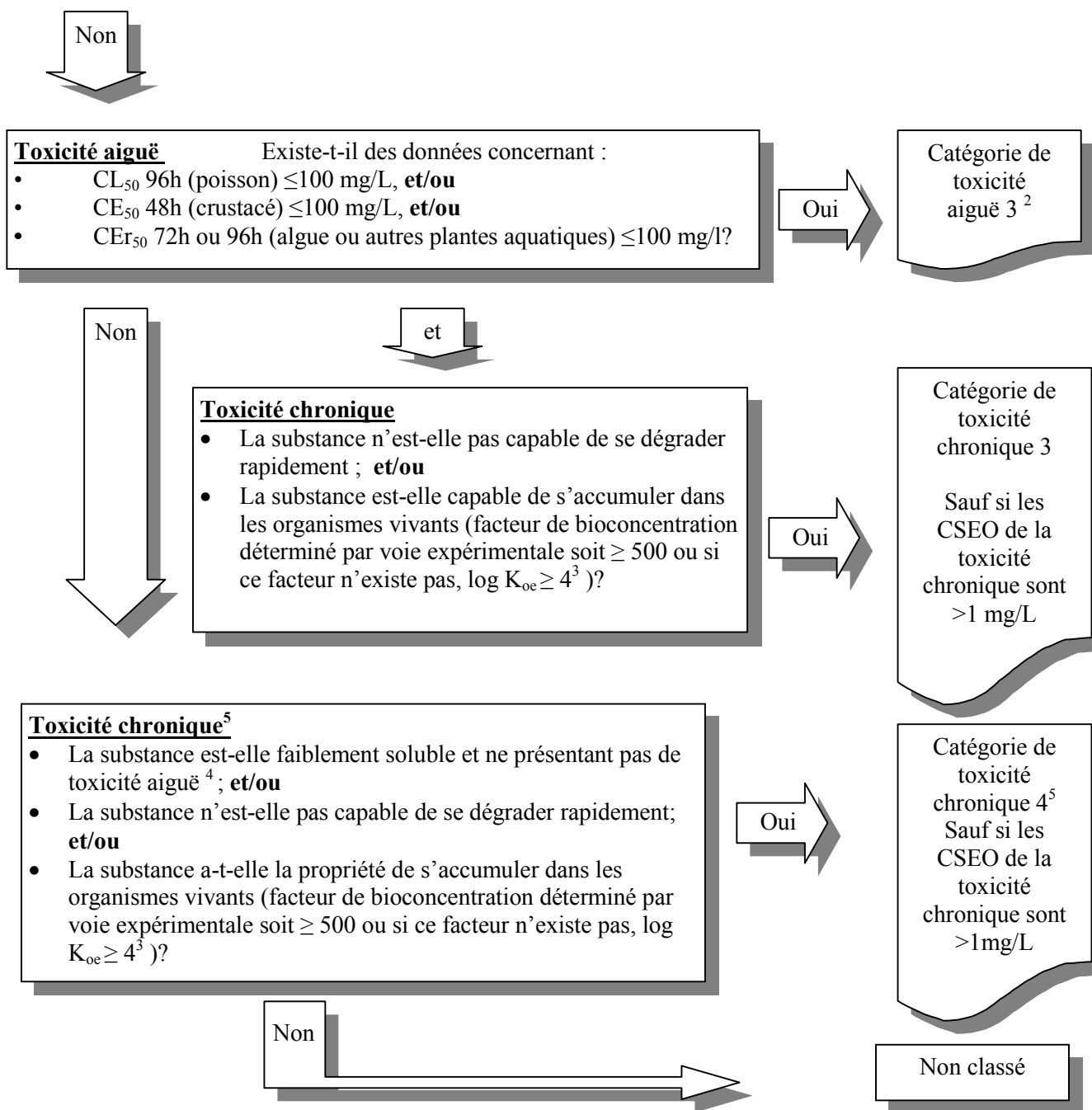
Diagramme de décision 3.10.1



¹ La classification peut être basée sur des données calculées et/ou des données mesurées (voir paragraphe 3.10.2.13 et Annexe 8) et/ou sur des décisions par analogie (voir paragraphe A8.6.4.5 de l'annexe 8).

² Les exigences en matière d'étiquetage diffèrent d'un système réglementaire à l'autre, et certaines catégories de classification peuvent n'être utilisées que dans un ou quelques systèmes.

³ Voir Note 4 du tableau 3.10.1 et chapitre A8.5 de l'annexe 8.



Continuez page suivante

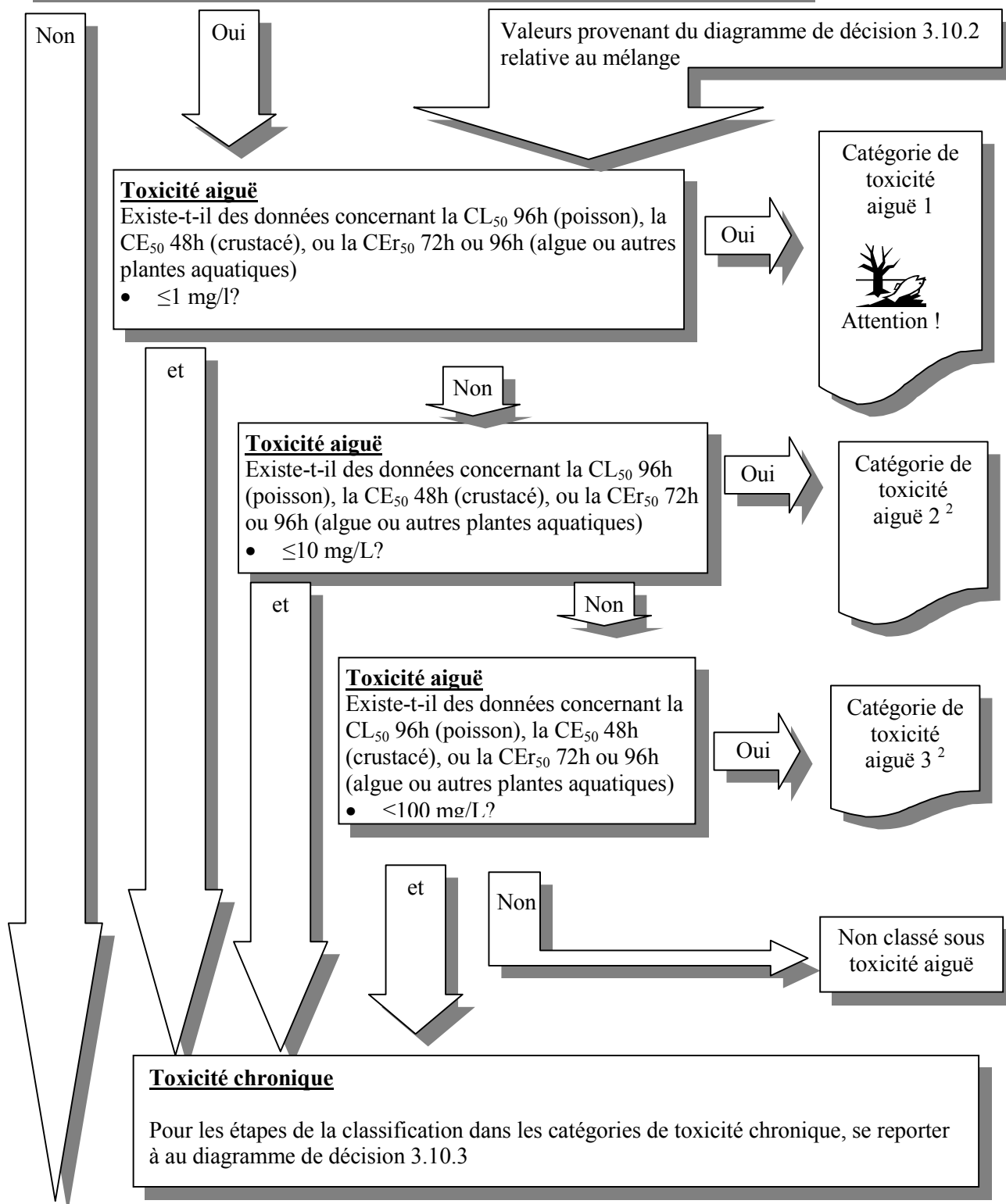
² Les exigences en matière d'étiquetage diffèrent d'un système réglementaire à l'autre, et certaines catégories de classification peuvent n'être utilisées que dans un ou quelques systèmes.

³ Voir Note 4 du Tableau 3.10.1 et chapitre A8.5 de l'annexe 8.

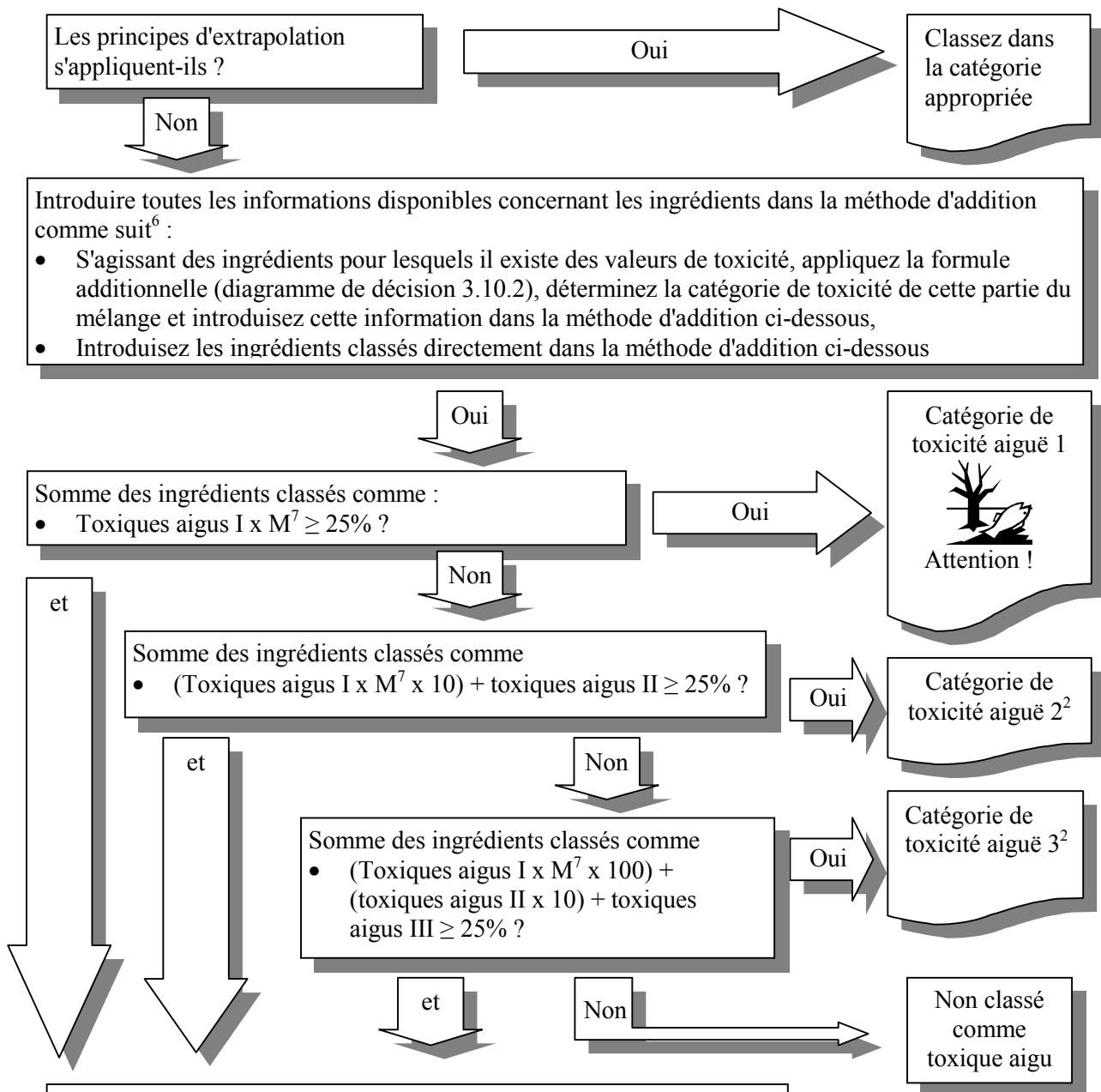
⁴ Voir Tableau 3.10.1, Note 5 développée plus à fond dans l'annexe 8 en A8.3.5.7.

⁵ Voir paragraphe 3.10.2.12.

Mélange : Existe-t-il des données relatives à la toxicité du mélange comme tel à l'égard des poissons, crustacés, algues et plantes aquatiques ?



² Les exigences en matière d'étiquetage diffèrent d'un système réglementaire à l'autre, et certaines catégories de classification peuvent n'être utilisées que dans un ou quelques systèmes.



Toxicité chronique

Pour les étapes de la classification dans les catégories de toxicité chronique, se reporter au diagramme de décision 3.10.3

² Les exigences en matière d'étiquetage diffèrent d'un système réglementaire à l'autre, et certaines catégories de classification peuvent n'être utilisées que dans un ou quelques systèmes.

⁶ Si l'on ne dispose pas de données pour tous les ingrédients, l'étiquette doit porter la mention suivante : «mélange composé à x pour cent d'ingrédient(s) dont les dangers à l'égard du milieu aquatique sont inconnus». S'agissant d'un mélange contenant des ingrédients très toxiques, si les valeurs de toxicité sont connues pour ces ingrédients très toxiques et que tous les autres ingrédients ne contribuent pas sensiblement au danger du mélange, la formule additionnelle peut être appliquée. (Voir paragraphe 3.10.3.5.5.5). Dans ce cas-ci et d'autres cas où les valeurs de toxicité sont disponibles pour tous les ingrédients, la classification aiguë peut être faite seulement sur la base de la formule d'additivité.

⁷ Pour l'explication du facteur de M voir le paragraphe 3.10.3.5.5.5.

Continuez page suivante

Diagramme de Décision 3.10.2 pour les mélanges (formule additionnelle⁷)

Appliquez la formule additionnelle :

$$\frac{\sum C_i}{L(E)C_{50m}} = \sum_n \frac{C_i}{L(E)C_{50i}}$$

ou:
 C_i = concentration du composant i (pourcentage pondéral)
 C(E)L_{50i} = (mg/l) CL₅₀ ou CE₅₀ pour l'ingrédient i
 n = nombre de composants
 C(E)L_{50m} = C(E)L₅₀ de la partie du mélange constituée de composants pour lesquels il existe des données expérimentales

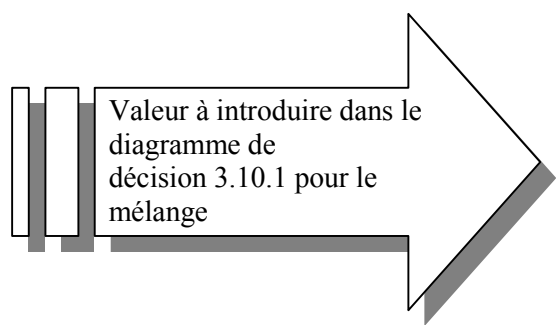
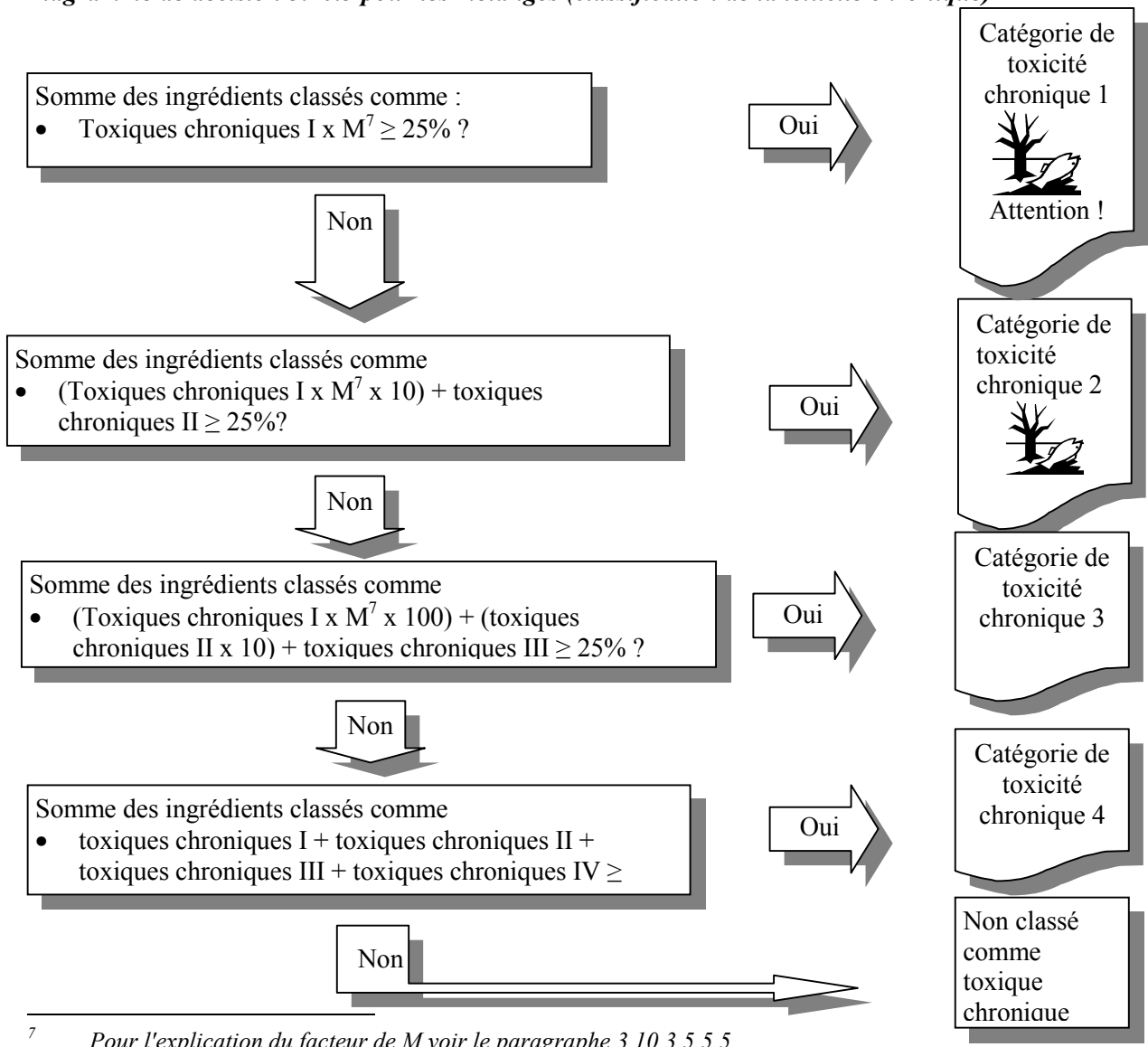


Diagramme de décision 3.10.3 pour les mélanges (classification de la toxicité chronique)



⁷ Pour l'explication du facteur de M voir le paragraphe 3.10.3.5.5.5

