

RAPPORT D'ÉTUDE

21/07/2010

N°-DRC-10-109988-01384C -

**Evolution du système de classification,  
d'étiquetage et d'emballage des substances  
chimiques et des mélanges pour les dangers  
sur la santé : comparaison de la directive  
n° 67/548/CEE avec le règlement  
n° 1272/2008/CEE**



**Evolution du système de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances chimiques et des mélanges pour les dangers sur la santé : comparaison de la directive n° 67/548/CEE avec le règlement n° 1272/2008/CEE**

**EAT DRC26 2009**

Unité ETSC (Expertise et évaluation en toxicologie)

Pôle VIVA (Dangers et impact sur le vivant)

Direction des risques chroniques

Client : Ministère de l'Ecologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer (MEEDEM)

Liste des personnes ayant participé à l'étude : TROISE Adrien, DUFFORT Gaëlle,  
TISSOT Sylvie

-DRC-10-109988-01384C-

## PRÉAMBULE




Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	<b>Rédaction</b>	<b>Vérification</b>	<b>Approbation</b>
<b>NOM</b>	TROISE Adrien DUFFORT Gaëlle	TISSOT Sylvie	THIBAUD Eric
<b>Qualité</b>	Ingénieurs d'ETSC	Responsable de l'unité ETSC	Responsable du pôle VIVA
<b>Visa</b>			

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1. GLOSSAIRE.....</b>	<b>6</b>
<b>2. RESUME.....</b>	<b>6</b>
<b>3. CONTEXTE .....</b>	<b>7</b>
<b>4. DESCRIPTIF DE L'ETUDE .....</b>	<b>8</b>
<b>5. ANNEXES.....</b>	<b>9</b>
ANNEXE I	
FICHE CORROSION / IRRITATION CUTANEE.....	10
ANNEXE II	
FICHE SENSIBILISATION RESPIRATOIRE ET CUTANEE.....	22
ANNEXE III	
FICHE LESIONS OCULAIRES GRAVES / IRRITATIONS OCULAIRES.....	40
ANNEXE IV	
FICHE MUTAGENICITE SUR LES CELLULES GERMINALES.....	52
ANNEXE V	
FICHE CANCEROGENICITE .....	67
ANNEXE VI	
FICHE TOXICITE AIGUE.....	83
ANNEXE VII	
FICHE DANGER PAR ASPIRATION.....	103
ANNEXE VIII	
FICHE TOXICITE SPECIFIQUE POUR CERTAINS ORGANES CIBLES EXPOSITION RÉPÉTÉE .....	112
ANNEXE IX	
FICHE TOXICITE SPECIFIQUE POUR CERTAINS ORGANES CIBLES EXPOSITION UNIQUE .....	126
ANNEXE X	
FICHE TOXICITE POUR LA REPRODUCTION.....	144
<b>6. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>158</b>

## **1. GLOSSAIRE**

ATP : Adaptations au Progrès Technique

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CL<sub>50</sub> : Concentration qui entraîne 50 % de mortalité parmi les animaux traités

DL<sub>50</sub> : Dose qui entraîne 50 % de mortalité parmi les animaux traités

ECVAM : European Centre for the Validation of Alternative Methods (Centre Européen pour la validation de méthodes alternatives)

ETA : Estimation de la toxicité aiguë

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship

REACH : enRegistrement, Evaluation et Autorisation des substances CHimiques

SGH : Système Général Harmonisé

## **2. RESUME**

La réglementation en matière de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances chimiques vient d'être modifiée. En effet, les directives n°67/548/CEE et n°1999/45/CEE qui étaient utilisées jusqu'alors, sont progressivement remplacées par la réglementation n°1272/2008/CEE dit CLP (Classification, Labelling, Packaging). Il est prévu une période de transition durant laquelle les deux systèmes de classification et d'étiquetage coexisteront. Durant cette période de transition, en aucun cas, il n'y aura de double étiquetage d'une substance, mais la fiche de données de sécurité devra, par contre, faire mention des deux classifications. Sauf dérogation (comme par exemple pour les substances déjà mises sur le marché avant le 1er décembre 2010), le nouveau système s'appliquera de façon obligatoire aux substances dès fin 2010 et aux mélanges en juin 2015.

Pour chacune des dix classes de danger pour la santé, des fiches de synthèse ont été élaborées afin de comparer les requis de la directive n°67/548/CEE et ceux du règlement CLP.

La prise en compte des dangers pour la santé est assez semblable dans les deux systèmes, cependant, ils sont organisés et répartis différemment au sein des classes de danger.

Les principales modifications ont lieu pour les classes de danger suivantes : la toxicité aiguë, la toxicité spécifique pour certains organes cibles après une exposition unique ou répétée ainsi que le danger par aspiration.

En règle générale, le règlement CLP permet une classification plus fine. Il recommande l'utilisation de données humaines et limite l'expérimentation animale notamment grâce à l'utilisation de modèles de relations structure-activité QSARs ou de nouvelles méthodes d'évaluation.

En ce qui concerne les mélanges, quelle que soit la classe de danger, les critères de classification du règlement CLP sont différents de ceux issus de la directive n°67/548/CEE, il convient donc de les réévaluer selon le nouveau système.

-DRC-10-109988-01384C-

### **3. CONTEXTE**

Le règlement CLP est l'appellation donnée au règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006. Il s'agit du texte officiel de référence en Europe et permet de mettre en application le SGH (ou système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques) au sein de l'Union européenne.

Le règlement CLP vient en renfort dans le cadre de la mise en œuvre du règlement REACH. En effet, la classification des substances chimiques permet d'identifier les dangers que présentent les substances chimiques pour la santé humaine et l'environnement.

Il s'agit donc d'un paramètre essentiel dans le processus REACH, car la classification et l'étiquetage servent de base pour de nombreuses dispositions de cette réglementation et notamment pour la communication sur les dangers.

Ce nouveau système met en œuvre les recommandations internationales du SGH (Système Général Harmonisé) concernant notamment : les critères de classification qui permettent d'identifier les dangers des produits chimiques et les éléments de communication sur ces dangers.

Le règlement CLP reprend en grande partie le SGH ; cependant, certaines dispositions de ce texte sont exclusivement spécifiques à l'Europe.

Le règlement CLP utilise une nouvelle terminologie. Le terme « substance » est conservé mais celui de « préparation » est remplacé par « mélange ». Le terme de « catégorie de danger » est remplacé par celui de « classe de danger ». Chaque classe de danger peut être divisée en catégories de danger, ce qui permet une comparaison du degré de danger au sein de cette classe.

Les classes de danger sont réparties selon la nature du danger : les classes de danger physiques, les classes de danger pour la santé et les classes de danger pour l'environnement.

En ce qui concerne les dangers pour la santé, le règlement CLP propose 10 classes de danger : la toxicité aiguë, la corrosion cutanée/irritation cutanée, les lésions oculaires graves/irritation oculaire, la sensibilisation respiratoire ou cutanée, la mutagénicité sur les cellules germinales, la cancérogénicité, la toxicité pour la reproduction, la toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition unique, la toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition répétée, et le danger par aspiration.

Les critères de classification qui permettent de définir l'appartenance d'un produit chimique à une classe de danger et à une catégorie de danger au sein de cette classe, peuvent être différents d'un système à l'autre.

L'application du règlement CLP introduit le remplacement des symboles noir sur fond orange (de la directive n°67/548/CEE). Les pictogrammes de danger du règlement CLP sont issus du SGH, ils sont représentés par des carrés debout sur une pointe comportant « un symbole en noir sur fond blanc dans un cadre rouge ».

Bien que leur codification et leur libellé soient différents, les mentions de danger H issues du SGH sont équivalentes aux phrases de risque R déjà utilisées dans le système européen préexistant. De même, les conseils de prudence P du règlement

CLP sont également différents des phrases S déjà utilisées en Europe en ce qui concerne leur codification et leur libellé.

Pour chaque catégorie de danger, le règlement CLP définit les règles d'étiquetage : pictogrammes de danger, mention d'avertissement, mention de danger, conseil de prudence et selon les substances, des mentions additionnelles sur les dangers.

#### **4. DESCRIPTIF DE L'ETUDE**

Le règlement CLP n'intègre pas la totalité des recommandations du SGH. D'autre part, s'il conserve certaines dispositions du système européen de classification et d'étiquetage préexistant. Enfin, il définit aussi de nouvelles prescriptions européennes dans ce domaine.

Ainsi, pour chaque classe de danger, il est intéressant de souligner les principales différences qui interviennent lors de la transition de la directive n°7/548/CEE au règlement CLP.

Le but de ce travail a été la rédaction de fiches comparatives comme outils d'aide aux producteurs/importateurs/utilisateurs en aval devant réviser leur FDS.

Dans un premier temps, les définitions et les critères de classification des substances et des mélanges pour les deux systèmes sont présentés. Les critères de classification correspondent aux règles qui permettent de définir l'appartenance d'un produit chimique à une classe de danger et à une catégorie de danger au sein de cette classe.

Dans un deuxième temps, les principales modifications entre ces deux systèmes en ce qui concerne les définitions, les critères de classification ainsi que les changements dans les méthodes d'évaluation sont mis en évidence.

Enfin, dans un dernier temps, des exemples de substances ou de mélanges spécifiquement toxiques sont présentés, ainsi que leur classification selon l'annexe VI du règlement CLP et selon l'annexe I de la directive n°7/548/CEE.

Les fiches développées pour chacun des dix critères sont présentées en annexes de ce document.



## 5. ANNEXES

<b>Repère</b>	<b>Désignation</b>	<b>Nombre de pages</b>
<b>Annexe I</b>	Corrosion/Irritation cutanée	12
<b>Annexe II</b>	Sensibilisation cutanée/respiratoire	18
<b>Annexe III</b>	Lésions oculaires graves/Irritations oculaires	12
<b>Annexe IV</b>	Mutagénicité sur les cellules germinales	14
<b>Annexe V</b>	Cancérogénicité	16
<b>Annexe VI</b>	Toxicité aiguë	20
<b>Annexe VII</b>	Danger par aspiration	9
<b>Annexe VIII</b>	Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition répétée	14
<b>Annexe IX</b>	Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique	17
<b>Annexe X</b>	Toxicité pour la reproduction	14
<b>Annexe XI</b>	Bibliographie	1

## ANNEXE I

### FICHE CORROSION / IRRITATION CUTANEE

Dans cette fiche, nous comparons les méthodes et critères introduits par le règlement CLP avec ceux utilisés jusqu'alors, pour évaluer les dangers pour la santé humaine et plus précisément **la corrosion et l'irritation cutanée**, en mettant en évidence l'impact de ce nouveau système sur la classification.

# I. Classification des substances irritantes et corrosives issue de la directive 67/548/CEE (29<sup>ème</sup> ATP, adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE)

**I.1 Définitions** (cf. 3.2.5 et 3.2.6 de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances<sup>1</sup>)

## I.1.1 Substances et préparations corrosives

La substance ou préparation sera classée comme corrosive et caractérisée par le symbole « C » et par l'indication de danger « corrosif » conformément aux critères suivants :



C - Corrosif

- Une substance ou préparation est considérée comme corrosive si, lorsqu'elle est appliquée sur la peau saine et intacte d'un animal, elle produit des destructions tissulaires sur toute la profondeur de la peau, chez un animal au moins, au cours de l'essai d'irritation cutanée cité à l'Annexe V ou lors de l'application d'une méthode d'essai équivalente,
- La classification peut se baser sur les résultats d'essais *in vitro* tels que ceux cités à l'Annexe V (B.40. Corrosion cutanée : essai de résistance électrique transcutanée sur peau de rat et essai sur modèle de peau humaine),
- Une substance ou une préparation doit également être considérée comme corrosive lorsque l'on peut prévoir le résultat de l'essai par exemple en cas de réactions fortement acides ou alcalines, indiquées par un pH inférieur ou égal à 2 ou supérieur ou égal à 11,5. Néanmoins, lorsque la classification est fondée sur une valeur extrême de pH, il est également possible de tenir compte de la réserve acide ou alcaline. Si la réserve acide ou alcaline donne à penser que la substance ou la préparation peut ne pas être corrosive, il y a lieu de poursuivre les essais, pour confirmer l'hypothèse, de préférence en procédant à un test *in vitro* validé. L'argument de la réserve acide ou alcaline n'est pas suffisant à lui seul, pour justifier la décision de ne pas classer une substance ou une préparation « corrosive ».

---

<sup>1</sup> L'arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances résulte de la transposition en droit français de la directive 67/548/CEE

Les phrases indiquant les risques sont attribuées conformément aux critères suivants :

**R35 : provoque de graves brûlures**

- Si lors d'une application sur la peau saine et intacte d'un animal, des destructions tissulaires apparaissent sur toute la profondeur de la peau après un temps d'exposition ne dépassant pas 3 minutes ou si un tel résultat est prévisible.

**R34 : provoque des brûlures**

- Si lors d'une application sur la peau saine et intacte d'un animal, des destructions tissulaires apparaissent sur toute la profondeur de la peau après un temps d'exposition ne dépassant pas 4 heures ou si un tel résultat est prévisible.
- Hydroperoxydes organiques, sauf s'il existe des preuves du contraire.

**I.1.2 Substances et préparations irritantes**

Les substances et préparations non corrosives seront classées comme irritantes, caractérisées par le symbole « Xi » et l'indication de danger « irritant » conformément aux critères mentionnés ci-après :



Xi - Irritant

**I.1.2.1 Inflammation de la peau**

La phrase de risque suivante est attribuée conformément aux critères donnés :

**R38 : irritant pour la peau**

- Substances et préparations qui provoquent une inflammation importante de la peau, présente pendant au moins 24h après une période d'exposition ne dépassant pas 4 h, déterminée chez le lapin conformément à la méthode d'essai d'irritation cutanée décrite à l'Annexe V de la directive n°67/548/CEE.

L'inflammation de la peau est importante si, la valeur moyenne des scores, pour l'ensemble des animaux d'essai (au minimum deux animaux sur trois), en ce qui concerne la formation d'érythème et d'escarre ou la formation d'œdème est égale ou supérieure à 2.

- Substances et préparations qui provoquent une inflammation importante de la peau lors d'un contact instantané, prolongé ou répété, sur la base d'observations pratiques chez l'homme.
- Peroxydes organiques, sauf s'il existe des preuves du contraire.

## **II. Classification des substances corrosives ou irritantes selon le règlement CLP**

### **II.1 Corrosion cutanée/irritation cutanée**

#### **II.1.1 Définitions<sup>2</sup>**

Par «corrosion cutanée», on entend des lésions cutanées irréversibles, telles qu'une nécrose visible au travers de l'épiderme et dans le derme, à la suite de l'application d'une substance d'essai pendant une durée allant jusqu'à 4 heures. Les réactions corrosives sont caractérisées par des ulcérations, saignements, escarres ensanglantées et, à la fin d'une période d'observation de 14 jours, par une décoloration due au blanchissement de la peau, par des zones d'alopecie et par des cicatrices. Un examen histopathologique est envisagé pour évaluer des lésions équivoques.

Par «irritation cutanée», on entend l'apparition, sur la peau, de lésions réversibles à la suite de l'application d'une substance d'essai pendant une durée allant jusqu'à 4 heures.

#### **II.1.2 Critères de classification des substances**

Plusieurs facteurs sont à prendre en considération lorsqu'on évalue le potentiel de corrosion et d'irritation des substances avant de procéder à des essais.

En premier lieu, il convient d'analyser les informations en relation directe avec les effets cutanés, notamment les effets observés chez l'homme et les données animales résultant d'expositions uniques ou répétées.

D'une manière générale, des données humaines appropriées, fiables et représentatives sont utilisées de préférence à d'autres données.

Des méthodes alternatives *in vitro*, validées et acceptées, ainsi que des modèles de relations structure-activité QSARs peuvent également aider lors de la classification et permettent de limiter l'expérimentation animale.

Dans certains cas, des informations suffisantes pour déterminer la classification peuvent être fournies par l'étude de produits structurellement apparentés.

#### **Corrosion**

Dans la classification pour la corrosion, les substances sont réparties en trois sous-catégories. Ces différentes catégories sont définies ci-dessous :

- la sous-catégorie 1A concerne les réactions observées à la suite d'une exposition allant jusqu'à trois minutes et d'une période d'observation allant jusqu'à une heure,
- la sous-catégorie 1B concerne les réactions observées à la suite d'une exposition allant de trois minutes à une heure et d'une période d'observation allant jusqu'à 14 jours, et,
- la sous-catégorie 1C concerne les réactions observées à la suite d'une exposition de une à quatre heures et d'une période d'observation allant jusqu'à 14 jours.

---

<sup>2</sup> Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006, Annexe I : Prescriptions relatives à la classification et l'étiquetage des substances et mélanges dangereux, Partie 3 - Dangers pour la santé, § 3.2 : Corrosion cutanée/irritation cutanée.

Sur la base des résultats d'essais effectués sur les animaux, une substance est classée comme corrosive selon le tableau ci-dessous :

*Tableau I : Catégorie et sous-catégories de corrosion cutanée*

	Sous-catégories de corrosivité	Corrosif pour 1 animal sur 3 au moins	
		Exposition	Observation
<b>Catégorie 1</b> : Corrosif	1A	< 3 minutes	≤ 1 heure
	1B	> 3 minutes - ≤ 1 heure	≤ 14 jours
	1C	> 1 heure - ≤ 4 heures	≤ 14 jours

Pour la corrosion cutanée, les essais *in vitro* disponibles acceptés par l'OCDE sont les suivants:

- l'essai de résistance électrique transcutanée (OCDE 430),
- l'essai sur modèle de peau humaine (OCDE 431), et,
- l'essai sur membrane d'étanchéité (OCDE 435).

### **Irritation**

Sur la base de résultats d'essais sur des animaux, une catégorie unique est définie pour l'irritation (**catégorie 2**). Le principal critère appliqué est qu'au moins 2 animaux sur 3 soumis à l'essai présentent une valeur moyenne comprise entre 2.3 et 4.0, pour la formation d'érythèmes et escarres ou œdèmes à 24, 48 et 72h après le retrait du timbre ou durant 3 jours après l'apparition des premiers effets cutanés. Mais le produit testé peut également être classé irritant si une inflammation (alopécie sur zone limitée, hyperkératose et hyperplasie notamment) persiste jusqu'à la fin des 14 jours d'observation, sur au moins 2 animaux, ou encore si des valeurs plus basses sont observées sur un seul animal lorsque les réactions varient fortement d'un animal à l'autre, indiquant des effets nettement positifs en relation avec une exposition chimique.

Pour l'irritation cutanée, les essais *in vitro* disponibles validés par l'ECVAM sont les suivants:

- EpiSkin<sup>®</sup>,
- EpiDerm<sup>®</sup>, et,
- SkinEthic<sup>®</sup> RHE (épiderme humain reconstitué).

**Note** : Une substance fortement toxique par voie cutanée ne peut pas être testée pour l'irritation et la corrosion cutanées car la dose nécessaire excède la dose toxique et entraîne dès lors la mort des animaux d'essai. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'effectuer des essais supplémentaires (pour autant que les dilutions et les espèces utilisées soient équivalentes).

### **II.1.3 Critères de classification des mélanges**

- *Lorsqu'il existe des données sur le mélange comme tel*

Ces informations sont obtenues lorsque des essais sur le mélange ont été effectués. Il convient d'utiliser des stratégies par étapes reposant sur la force probante des données, comme celles des critères de classification des substances.

- *Lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel : principes d'extrapolation (cf. Annexe I - section 1.1.3)*

- *Lorsqu'il existe des données sur les composants ou sur certains d'entre eux*
  - o Les « composants à prendre en compte » d'un mélange sont ceux qui sont présents à des concentrations supérieures ou égales à 1%, sauf s'il y a lieu de supposer qu'un composant présent à une concentration inférieure à 1% peut malgré tout influencer la classification du mélange comme corrosif/irritant pour la peau.
  - o Lorsque des données sont disponibles pour les composants mais non pour le mélange comme tel, la classification est généralement basée sur la théorie de l'additivité. Un facteur de pondération de 10 est appliqué aux composants corrosifs [...]. Le mélange est classé comme corrosif ou irritant lorsque la somme des concentrations des composants en cause excèdent une limite de concentration.
  - o Tableau présentant les limites de concentration génériques qui déterminent la classification d'un mélange comme corrosif ou irritant pour la peau :

*Tableau II : Limites de concentration génériques des composants d'un mélange classés comme corrosifs ou irritants pour la peau (catégorie 1 ou 2) qui déterminent la classification du mélange comme corrosif ou irritant pour la peau*

Somme de composants classés comme :	Concentration déterminant la classification du mélange comme :	
	Corrosif pour la peau	Irritant pour la peau
	Catégorie 1 (voir note ci-dessous)	Catégorie 2
Corrosion cutanée, catégories de danger 1A, 1B, 1C	≥ 5 %	≥ 1 % mais < 5 %
Irritants pour la peau, catégorie 2		≥ 10 %
10 x corrosifs pour la peau, catégorie 1A, 1B, 1C) + irritants pour la peau catégorie 2		≥ 10 %

**Note**

La somme de tous les composants classés comme corrosifs pour la peau dans les catégories 1A, 1B ou 1C doit atteindre ou dépasser 5 % pour que le mélange soit classé comme corrosif pour la peau de catégorie 1A, 1B ou 1C. Si la somme des composants corrosifs pour la peau de la catégorie 1A est inférieure à 5 %, mais que celle des composants des catégories 1A + 1B est égale ou supérieure à 5 %, le mélange est classé comme corrosif pour la peau de catégorie 1B. De même, si la somme des composants corrosifs des catégories 1A + 1B est inférieure à 5 %, mais que celle des composants des catégories 1A + 1B + 1C est égale ou supérieure à 5 %, le mélange est classé comme corrosif pour la peau de catégorie 1C.



- o Tableau présentant les limites de concentration génériques des composants d'un mélange auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable, qui déterminent la classification d'un mélange comme corrosif ou irritant pour la peau :

*Tableau III : Limites de concentration génériques des composants d'un mélange auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable, qui déterminent la classification du mélange comme corrosif/irritant pour la peau*

Composant	Concentration	Mélange classé dans la catégorie de corrosion/d'irritation
Acide avec $\text{pH} \leq 2$	$\geq 1 \%$	Catégorie 1
Base avec $\text{pH} \geq 11.5 \%$	$\geq 1 \%$	Catégorie 1
Autres composants corrosifs des catégories 1A, 1B et 1C auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable	$\geq 1 \%$	Catégorie 1
Autres composants irritants pour la peau (catégorie 2), y compris des acides et des bases, auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable	$\geq 3 \%$	Catégorie 2

## II.1.4 Etiquetage

*Tableau IV : Éléments d'étiquetage pour la corrosion cutanée/irritation cutanée*

Classification	Catégorie 1A/1B/1C	Catégorie 2
Pictogrammes SGH		
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	H314 : Provoque de graves brûlures de la peau et des lésions oculaires	H315 : Provoque une irritation cutanée
Conseil de prudence - Prévention	P260 P264 P280	P264 P280
Conseil de prudence – Intervention	P301 + P330 + P331 P303 + P361 + P353 P363 P304 + P340 P310 P321 P305 + P351 + P338	P302 + P352 P321 P332 + P313 P362
Conseil de prudence – Stockage	P405	
Conseil de prudence - Elimination	P501	



### **Conseils de prudence - Prévention**

P260 : Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols

P264 : Tenir/stocker à l'écart des vêtements/.../matières combustibles

P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage

### **Conseils de prudence - Intervention**

P301 : EN CAS D'INGESTION :

P302 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU :

P303 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) :

P304 : EN CAS D'INHALATION

P305 : EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX :

P310 : Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin

P313 : Consulter un médecin

P321 : Traitement spécifique (voir... sur cette étiquette)

P330 : Rincer la bouche

P331 : NE PAS faire vomir

P332 : En cas d'irritation cutanée :

P338 : Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.

P340 : Transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer

P351 : Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes

P352 : Laver abondamment à l'eau et au savon

P353 : Rincer la peau à l'eau/se doucher

P362 : Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation

P363 : Laver les vêtements contaminés avant réutilisation





### **Conseils de prudence - Stockage**

P405 : Garder sous clef

### **Conseils de prudence - Elimination**

P501 : Éliminer le contenu/récipient dans ...

### III. Résumé et comparaison des méthodes d'évaluation

	Arrêté du 20 avril 1994 modifié		Règlement CLP	
	Substances et préparations corrosives	Substances et préparations irritantes	Corrosion cutanée	Irritation cutanée
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 C - Corrosif R34 ou R35	 Xi - Irritant R37 (respiratoire) ou R38 (cutané)	 Catégories 1A /1B/1C : Danger H 314	 Catégorie 2 : Attention H 315
<b>Critères et méthodes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sur peau saine et intacte d'un animal, destructions tissulaires chez au moins 1 animal (Essai d'irritation cutané B4 ou ligne directrice OCDE 404, cf. Annexe V)</li> <li>- résultats d'essais <i>in vitro</i> cf. Annexe V (B40 : essai électrique de résistance transcutanée sur peau de rat et peau humaine)</li> <li>- résultats d'essais prévisibles (pH ≤ 2 ou ≥ 11,5 et informations sur la réserve acide ou alcaline)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- provoquent inflammation importante de la peau durant au moins 24h après exposition &lt; 4h, déterminé chez le lapin (méthode irritation cutanée B4 ou ligne directrice OCDE 404, cf. Annexe V)</li> <li>- provoquent inflammation importante de la peau lors contact instantané, prolongé ou répété (observations pratiques chez l'homme)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- analyse des effets observés chez l'homme et l'animal (suite à une exposition unique ou répétée), méthodes alternatives validées <i>in vitro</i>, modèles de relations structure-activité QSARs, informations fournies par l'étude de produits structurellement apparentés</li> <li>- pH extrêmes (≤ 2 ou ≥ 11,5) et informations sur la capacité tampon</li> <li>- substances fortement toxiques par voie cutanée : non testées</li> <li>- considérer en priorité les données humaines</li> </ul> <p><b>Résultats d'essais sur animaux :</b>            Sous-divisions en fonction du temps d'exposition provoquant la corrosion <i>in vivo</i> sur au moins 1 des 3 animaux:            - <b>1A</b> expo &lt; 3 min, observation ≤ 1h            - <b>1B</b> expo &gt; 3 min - ≤ 1h, observation ≤ 14j            - <b>1C</b> expo &gt; 1h - ≤ 4h, observation ≤ 14j</p>	<p><b>Résultats d'essais sur animaux :</b>            Irritation : le principal critère appliqué est qu'au moins 2 animaux sur 3 soumis à l'essai présentent une valeur moyenne comprise entre 2.3 et 4.0, pour la formation d'érythèmes et escarres ou œdèmes à 24, 48 et 72h après le retrait du timbre ou durant 3 jours après l'apparition des premiers effets cutanés.</p>
<b>Classification sur la base des résultats d'essais et autres informations complémentaires</b>				

## **IV. Impact potentiel du changement de classification des substances/préparations corrosives ou irritantes**

### **IV.1 Modifications de la définition**

Aucune modification n'apparaît dans les définitions du caractère corrosif et irritant des substances. Les définitions retenues dans le règlement CLP sont identiques à celle de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

### **IV.2 Impact de la modification des critères de classification**

Les critères de classification précisés dans les deux systèmes sont peu différents pour les substances :

Les seules différences notables résident en :

- la sous-division en 3 sous-catégories 1 A, B et C (corrosion cutanée), dans le règlement CLP, ce qui permet une classification plus fine que dans le règlement préexistant, pour cette classe de danger.

- une différence de seuil de classification pour la catégorie 2 (irritation cutanée) : un seuil de 2.3 est fixé par le CLP alors qu'un seuil de 2 apparaissait dans l'arrêté du 20 avril 1994 modifié (sévérité moindre pour le règlement CLP).

### **IV.3 Impact des changements des méthodes d'évaluation**

Contrairement à la directive n°67/548/CEE, de nouveaux essais *in vitro* ont été acceptés et présentent une alternative au test *in vivo* sur le lapin (OCDE 404). D'autre part, des modèles de relations structure-activité QSARs peuvent également aider lors de la classification.

Pour la corrosion cutanée, les essais *in vitro* disponibles acceptés par l'OCDE sont les suivants: l'essai de résistance électrique transcutanée (OCDE 430), l'essai sur modèle de peau humaine (OCDE 431) et l'essai sur membrane d'étanchéité (OCDE 435).

Pour l'irritation cutanée, les essais *in vitro* disponibles validés par l'ECVAM sont les suivants: EpiSkin<sup>®</sup>, EpiDerm<sup>®</sup> et SkinEthic<sup>®</sup> RHE (épiderme humain reconstitué).

Des résultats positifs d'études *in vitro* ne requièrent généralement pas d'essais supplémentaires et peuvent être utilisés pour la classification. Cependant, des résultats négatifs doivent faire l'objet d'évaluation plus approfondie.

Pour la corrosion, les lignes directrices OCDE 430 et 431 permettent seulement une classification dans la catégorie 1A alors que la ligne directrice OCDE 435 permet une classification dans la catégorie 1A, 1B et 1C.

## **V. Exemples**

Le tableau suivant rassemble des exemples de substances corrosives ou irritantes disponibles dans l'annexe VI du règlement CLP.

*Notre analyse est basée sur le tableau 3.1 de l'annexe VI – Classification et étiquetage harmonisé pour certaines substances dangereuses – du Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges,*

modifiant et abrogeant les directives n°67/548/CEE et n°1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.

Tableau V : Exemples de substances corrosives ou irritantes

Produit			Class. selon le règlement CLP, Annexe VI, Tab. 3.1				Class. selon l'annexe I de la directive 67/548/CEE – Règl. CLP, Annexe VI, Tab. 3.2
			Classification		Etiquetage		
Identification chimique internationale	N°CE	N°CAS	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogramme et mentions d'avertissement	Mention de danger	
sodium 3,5-bis(3-(2,4-di-tert-pentylphenoxy)propylcarbamoyl)benzenesulfonate	405-510-0	—	Skin Irrit. 2 Skin Sens. 1	H315 H317	GHS07 Attention	H315 H317	Xi R: 38-43 S: (2-)24-37
sodium hydroxide	215-185-5	1310-73-2	Skin Corr. 1A	H314	GHS05 Danger	H314	C R: 35 S: (1/2-)26-37/39-45
aluminium chloride	231-208-1	7446-70-0	Skin Corr. 1B	H314	GHS05 Danger	H314	C R: 34 S: (1/2-)7/8-28-45
triethoxyisobutylsilane	402-810-3	17980-47-1	Skin Irrit. 2	H315	GHS07 Attention	H315	Xi R: 38 S: (2-)24
chloro(3-(3-chloro-4-fluorophenyl)propyl) Dimethylsilane	410-270-5	770722-46-8	Skin Corr. 1A	H314	GHS05 Danger	H314	C R: 35 S: (1/2-)8-26-28-36/
phosphorus pentoxide	215-236-1	1314-56-3	Skin Corr. 1A	H314	GHS05 Danger	H314	C R: 35 S: (1/2-)22-26-45

## VI. Synthèse pratique

Avec le passage de la réglementation CE au règlement CLP, les critères des substances corrosives et irritantes sont quelque peu modifiés (plus nombreux dans le CLP). De plus, le seuil de la catégorie 2 (irritation) est augmenté de 2 à 2,3.

Le règlement CLP préconise que des données humaines appropriées, fiables et représentatives sont utilisées de préférence à d'autres données.

Certains éléments des méthodes d'évaluation et des critères des substances corrosives et irritantes sont modifiés lors du passage de la directive n°67/548/CEE au règlement CLP.

Le règlement CLP introduit l'utilisation de résultats issus d'essais *in vitro* présentant une alternative au test *in vivo* chez le lapin (OCDE 404). D'autre part, des modèles de relations structure-activité QSARs peuvent également aider lors de la classification.

Ces nouvelles méthodes d'évaluation permettent notamment de limiter l'expérimentation animale.

## ANNEXE II

### FICHE SENSIBILISATION RESPIRATOIRE ET CUTANEE

Dans cette fiche, nous comparons les méthodes et critères d'évaluation introduits par le règlement CLP avec ceux utilisés jusqu'alors pour évaluer les dangers pour la santé humaine et plus précisément **la sensibilisation respiratoire et cutanée**, en mettant en évidence l'impact de ce nouveau système sur la classification.

Des exemples de passage du système de classification préexistant au règlement CLP sont ensuite présentés pour quelques substances chimiques.

# I. Classification des substances sensibilisantes issue de la directive 67/548/CEE (29<sup>ème</sup> ATP, adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE)

**I.1 Définitions** (cf. 3.2.7 de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances<sup>1</sup>)

## I.1.1 Sensibilisation par inhalation

La substance ou préparation sera classée sensibilisante et caractérisée par le symbole « Xn », par l'indication de danger « nocif », conformément aux critères mentionnés ci-dessous :



Xn - Nocif

Les preuves que la substance ou préparation peut provoquer une hypersensibilité respiratoire spécifique sont en principe fondées sur des données chez l'homme et doivent tenir compte de la taille de la population exposée ainsi que de l'ampleur de l'exposition.

Les manifestations considérées comme réactions d'hypersensibilité respiratoires sont du type asthme, rhinite et alvéolite, et devront avoir le caractère clinique d'une réaction allergique sans pour autant avoir à démontrer le caractère immunologique des mécanismes.

Les preuves que la substance ou préparation peut provoquer une hypersensibilité respiratoire spécifique peuvent également porter sur des antécédents cliniques et des résultats de tests fonctionnels respiratoires appropriés reliés à l'exposition à la substance et confirmés par d'autres preuves telles que : une structure chimique apparentée à des substances connues pour provoquer une hypersensibilité respiratoire, un test immunologique *in vivo* (*prick test* cutané), un test immunologique *in vitro* (analyse sérologique), des résultats positifs obtenus lors de tests de provocation bronchique effectués selon les lignes directrices.

Les résultats positifs de test de provocation bronchique sont considérés apporter par eux-mêmes les preuves suffisantes pour entraîner la classification.

Chez l'animal, les données expérimentales susceptibles d'indiquer pour une substance ou préparation un potentiel sensibilisant par inhalation chez l'homme peuvent comprendre : des mesures des IgE (par exemple chez la souris) ou des réactions pulmonaires spécifiques chez le cobaye (bronchoconstriction).

---

<sup>1</sup> L'arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances résulte de la transposition en droit français de la directive 67/548/CEE

La phrase de risque associée est :

**R42 : peut entraîner une sensibilisation par inhalation**

- S'il est établi que la substance ou préparation concernée peut provoquer une hypersensibilité respiratoire spécifique chez l'homme,
- si des essais appropriés sur l'animal ont donné des résultats positifs, ou
- si la substance est un isocyanate, sauf s'il existe des preuves que cet isocyanate précis ne provoque pas d'hypersensibilité respiratoire.

**I.1.2 Sensibilisation par contact cutané**

La substance ou préparation sera classée sensibilisante et caractérisée par le symbole « Xi », par l'indication de danger « irritant », conformément aux critères mentionnés ci-dessous :



Xi - Irritant

Chez l'homme, pour classer une substance ou préparation comme sensibilisant cutané, les preuves suivantes sont suffisantes : des résultats positifs de tests épicutanés (*patch tests*), des études épidémiologiques montrant l'apparition de dermatites de contact allergiques, ou des données positives obtenues au cours d'études expérimentales chez l'homme.

Certains éléments tels que, des épisodes isolés de dermatite de contact allergique ou des études épidémiologiques donnant des résultats incertains, sont suffisants pour classer une substance comme sensibilisant cutané s'ils sont étayés par des preuves supplémentaires. Ces preuves supplémentaires peuvent être notamment : des données obtenues au cours d'essais sur l'animal, ou des données obtenues par des méthodes non normalisées, ou des relations structure-activité appropriées.

Chez l'animal, pour classer une substance ou une préparation comme sensibilisant cutané, la méthode d'essai de type adjuvant (adjuvant complet de Freund) pour la sensibilisation de la peau (Essai de maximisation chez le cobaye<sup>2</sup>) ou d'autres méthodes d'essai de type adjuvant doivent présenter une réponse d'au moins 30% des animaux. Dans le cas d'autre méthode d'essai (test de Buehler<sup>2</sup>), une réponse d'au moins 15% des animaux est considérée comme positive.

La phrase de risque associée est :

**R43 : peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau**

- Si l'expérience montre que la substance ou préparation peut provoquer une sensibilisation par contact avec la peau chez un nombre significatif de personne, ou
- si des essais appropriés chez l'animal donnent des résultats positifs.

---

<sup>2</sup> Lignes directrices pour les essais de produits chimiques / Section 4: Effets sur la santé

Essai n°406: Sensibilisation de la peau



### **I.1.3 Urticaire immunologique de contact**

Certaines substances ou préparations répondant aux critères des sensibilisants respiratoires peuvent en outre causer des urticaires immunologiques de contact. Dans ce cas, il convient d'introduire l'information concernant les urticaires de contact à l'aide de phrases S appropriées (généralement des phrases S24 et S36/37) et de la mentionner dans la fiche de données de sécurité.

Pour les substances ou préparations qui produisent des signes d'urticaire immunologique de contact, mais qui ne répondent pas aux critères correspondant à la sensibilisation par inhalation, il convient d'envisager une classification comme sensibilisant cutané.

Il n'existe pas de modèle animal reconnu pour identifier les substances causant des urticaires de contact. La classification devra donc s'appuyer sur les preuves d'effets chez l'homme, similaires à celles concernant la sensibilisation cutanée (R43).

## **II. Classification des substances sensibilisantes selon le règlement CLP**

### **II.1 Sensibilisant respiratoire/sensibilisant de contact**

#### **II.1.1 Définitions<sup>3</sup>**

Par « sensibilisant respiratoire », on entend une substance dont l'inhalation entraîne une hypersensibilité des voies respiratoires.

Par « sensibilisant de contact », on entend une substance qui entraîne une réaction allergique par contact cutané.

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

*Le processus d'induction et les phases de déclenchement qui le suivent se déroulent de la même manière pour la sensibilisation respiratoire et la sensibilisation cutanée.*

*Dans le cas de la sensibilisation cutanée, une phase d'induction est nécessaire pour permettre au système immunitaire d'apprendre à réagir, des symptômes cliniques peuvent ensuite apparaître lorsque l'exposition ultérieure est suffisante pour déclencher une réaction cutanée visible (phase de déclenchement).*

*En général, que ce soit pour la sensibilisation cutanée ou la sensibilisation respiratoire, le déclenchement demande des concentrations ou des doses inférieures à celles que requiert l'induction.*

---

<sup>3</sup> Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006, Annexe I : Prescriptions relatives à la classification et l'étiquetage des substances et mélanges dangereux, Partie 3 - Dangers pour la santé, § 3.4 : Sensibilisation respiratoire ou cutanée.

## II.1.2 Critères de classification des substances

### Sensibilisants respiratoires

Les substances sont classées comme sensibilisants respiratoires (catégorie 1), en fonction des critères mentionnés dans le tableau ci-dessous :

*Tableau I : Catégorie de danger pour les sensibilisants respiratoires*

Catégorie	Critères
<b>Catégorie 1</b>	a) Il existe des données montrant que la substance peut induire une hypersensibilité respiratoire spécifique chez l'être humain, et/ou b) un essai approprié sur animaux a donné des résultats positifs

La démonstration qu'une substance peut induire une hypersensibilité respiratoire spécifique s'appuie en principe sur des données humaines et doit tenir compte de la taille de la population exposée et de l'ampleur de l'exposition.

Le symptôme clinique résultant d'une hypersensibilité respiratoire se manifeste sous la forme d'asthme, de rhinite/conjonctivite ou d'alvéolite, et doit avoir le caractère clinique d'une réaction allergique sans pour autant avoir à démontrer le caractère immunologique des mécanismes.

La substance peut être classée comme sensibilisant respiratoire sur la seule base des résultats positifs d'essais de stimulation bronchique effectués conformément aux lignes directrices. Cependant, en pratique, un bon nombre des examens énumérés ci-après auront déjà été réalisés : un essai immunologique *in vivo* (essai de la piqûre épidermique), un essai immunologique *in vitro* (analyse sérologique), une étude de la structure chimique de la substance et/ou une réaction induite par les médicaments.

Chez l'animal, les données appropriées<sup>4</sup> susceptibles d'indiquer pour une substance un potentiel sensibilisant par inhalation chez l'être humain<sup>5</sup> peuvent inclure : la mesure des taux d'immunoglobuline E (IgE) et des réactions pulmonaires spécifiques chez les cobayes (bronchoconstriction).

### Sensibilisants cutanés

Les substances sont classées comme sensibilisants cutanés (catégorie 1), à partir de données humaines et d'études animales, en fonction des critères mentionnés dans le tableau ci-dessous :

*Tableau II : Catégorie de danger pour les sensibilisants cutané*

Catégorie	Critères
<b>Catégorie 1</b>	i) Il existe des données montrant que la substance peut induire une sensibilisation par contact cutané chez un nombre élevé d'êtres humains, ou ii) des essais appropriés sur les animaux ont donné des résultats positifs

<sup>4</sup> A l'heure actuelle, il n'existe pas de modèles animaux reconnus pour l'hypersensibilité respiratoire.

<sup>5</sup> Les substances qui provoquent des symptômes d'asthme par irritation uniquement chez les sujets présentant une hyperréactivité bronchique ne doivent pas être classées sensibilisant respiratoire.

La classification d'une substance comme sensibilisant cutané s'appuie sur la totalité ou une partie des données suivantes : des essais épicutanés ayant donné des résultats positifs dans plus d'une clinique dermatologique, des études épidémiologiques montrant que la substance cause un eczéma de contact allergique, des résultats positifs provenant d'études animales appropriées, des résultats positifs provenant d'études expérimentales chez les êtres humains (généralement des études cliniques) et/ou des épisodes d'eczéma bien documentés de contact allergique observés dans plus d'une clinique dermatologique.

Les données provenant d'études animales sont habituellement beaucoup plus fiables que celles provenant de l'exposition humaine. Toutefois, en présence de données humaines et animales contradictoires, il appartient au groupement d'experts d'évaluer la qualité et la fiabilité des résultats provenant des deux sources afin de résoudre la question de la classification au cas par cas.

Si la substance ne remplit aucune des conditions précédentes, il existe d'autres indicateurs de sensibilité cutanée : des épisodes isolés d'eczéma de contact allergique, des études épidémiologiques insuffisamment fiables, des résultats provenant d'essais chez les animaux menés conformément aux lignes directrices en vigueur qui sont suffisamment proches de la limite pour être considérés comme significatifs, des résultats positifs obtenus par des méthodes non normalisées et des résultats positifs obtenus sur des analogues de structure proche (QSARs).

La combinaison de deux ou plusieurs des indicateurs énumérés ci-dessus peut infléchir la décision, qui est prise au cas par cas.

### **Urticaire immunologique de contact**

Certaines substances classées comme sensibilisants respiratoires peuvent provoquer en outre une urticaire immunologique de contact. Il convient alors d'envisager de classer également ces substances parmi les sensibilisants cutanés et d'inclure les données concernant l'urticaire de contact sur l'étiquette ou sur la fiche de données de sécurité, en utilisant les indications de mise en garde appropriées.

Quand une substance présente les signes d'une urticaire immunologique de contact, mais ne répond pas aux critères de classification comme sensibilisant respiratoire, il convient d'envisager une classification comme sensibilisant cutané. Il n'existe pas de modèle animal reconnu pour identifier les substances qui provoquent une urticaire immunologique de contact. Par conséquent, la classification s'appuie normalement sur des données humaines analogues aux données relatives à la sensibilisation cutanée.

Cependant, dans le cas où il est fait recours à une méthode d'essai sur cobaye avec adjuvant (test de maximisation chez le cobaye de Magnusson et Kligman), l'essai est considéré comme positif si au moins 30% des animaux réagissent. Avec une autre méthode d'essai sur cobaye sans adjuvant (test de Buehler), l'essai est considéré comme positif si au moins 15% des animaux réagissent.

### **II.1.3 Critères de classification des mélanges**

- *Lorsqu'il existe des données sur le mélange comme tel*

Lorsqu'il existe sur le mélange des données fiables et de bonne qualité, provenant de données humaines ou d'études appropriées chez les animaux, conformément aux critères applicables aux substances, le mélange peut être classé sur la base de la

force probante de ces données selon le jugement d'experts. En évaluant les données sur les mélanges, il y a lieu de veiller à ce que la dose appliquée ne rende pas les résultats peu concluants.

- *Lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel :*

Si les propriétés sensibilisantes du mélange n'ont pas fait l'objet d'essais, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais réalisés avec des mélanges similaires pour permettre de caractériser valablement les dangers du mélange et ce pour chaque classe de danger individuelle, ces données sont exploitées conformément aux règles d'extrapolation (cf. Annexe I - section 1.1.3 du règlement CLP).

- *Lorsqu'il existe des données sur les composants ou sur certains d'entre eux*

- o Le mélange est 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 limite de concentration générique appropriée qui a été établie comme indiqué dans le tableau ci-dessous.
- o Même quand elles sont présentes dans un mélange dans des quantités inférieures aux concentrations établies, certaines substances classées comme sensibilisantes peuvent provoquer une réaction chez des personnes qui sont déjà sensibilisées à la substance ou au mélange<sup>3</sup>.

*Tableau III : Limites de concentration génériques déterminant la classification d'un mélange comme sensibilisant cutané ou sensibilisant respiratoire*

Composants classés comme	Concentration déterminant la classification du mélange		
	Sensibilisant cutané	Sensibilisant respiratoire	
	Tous états physiques	Solide/liquide	Gaz
Sensibilisant cutané	≥ 0,1 % <sup>1</sup>	—	—
	≥ 1,0 % <sup>2</sup>	—	—
Sensibilisant respiratoire	—	≥ 0,1 % <sup>1</sup>	≥ 0,1 % <sup>1</sup>
	—	≥ 1,0 % <sup>3</sup>	≥ 0,2 % <sup>3</sup>

**Notes**

<sup>1</sup> Cette limite de concentration est généralement retenue en vue de l'application des prescriptions particulières en matière d'étiquetage (cf. Annexe II – section 2.8), pour protéger les personnes déjà sensibilisées. Une fiche de données de sécurité est requise pour les mélanges qui contiennent un composant dans une concentration supérieure à cette valeur.

<sup>2</sup> Cette limite de concentration est retenue pour déclencher la classification d'un mélange comme sensibilisant cutané.

<sup>3</sup> Cette limite de concentration est retenue pour déclencher la classification d'un mélange comme sensibilisant respiratoire.

En comparaison avec les directives n°67/548/CEE et n°1995/45/CE, le règlement CLP introduit un nouveau critère de classification des mélanges.

Si le mélange contient au moins une substance classée comme sensibilisante, présente en concentration supérieure ou égale à 0,1 % ou en concentration supérieure ou égale à celle définie dans une note spécifique pour cette substance à l'annexe VI, partie 3, du règlement CLP, alors l'étiquette porte la mention suivante:



EUH208 — «Contient du (de la) (nom de la substance sensibilisante). Peut produire une réaction allergique».

De plus, une fiche de données de sécurité est requise pour les mélanges qui contiennent un composant dans une concentration supérieure à cette valeur.

Dans l'ancienne directive n°67/548/CEE, seule une concentration de 1% d'un composé sensibilisant entraînait la classification du mélange en tant que sensibilisant.

### II.1.4 Etiquetage

*Tableau IV : Eléments d'étiquetage pour les sensibilisants respiratoires ou cutanés*

Classification	Sensibilisation respiratoire	Sensibilisation cutanée
	Catégorie 1	Catégorie 1
Pictogrammes SGH		
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	H334 : Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation	H317 : Peut provoquer une allergie cutanée
Conseil de prudence - Prévention	P261 P285	P261 P272 P280
Conseil de prudence – Intervention	P304 + P341 P342 + P311	P302 + P352 P333 + P313 P321 P363
Conseil de prudence – Stockage		
Conseil de prudence - Elimination	P501	P501

#### Conseils de prudence - Prévention

P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/ aérosols

P272 : Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail

P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage

P285 : Lorsque la ventilation du local est insuffisante, porter un équipement de protection respiratoire

**Conseils de prudence - Intervention**

P302 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU :

P304 : EN CAS D'INHALATION

P311 : Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin

P313 : Consulter un médecin

P321 : Traitement spécifique (voir... sur cette étiquette)

P333 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée :

P341 : S'il y a difficulté à respirer, transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer

P342 : En cas de symptômes respiratoires :

P352 : Laver abondamment à l'eau et au savon



P363 : Laver les vêtements contaminés avant réutilisation

**Conseils de prudence - Elimination**

P501 : Éliminer le contenu/récipient dans ...



### III. Résumé et comparaison des méthodes d'évaluation

#### III.1 Sensibilisation respiratoire

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 <p>Xn - Nocif</p> <p>R42</p>	 <p>Catégorie 1 : Danger</p> <p>H334</p>
<b>Critères et méthodes</b>	<p>Chez l'homme (principalement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manifestations cliniques de caractère allergique</li> <li>- Test de provocation bronchique positif (preuve suffisante pour entraîner la classification)</li> <li>- Test immunologique <i>in vivo</i> positif (<i>prick test</i>)</li> <li>- Test immunologique <i>in vitro</i> positif (analyse sérologique)</li> <li>- Structure chimique apparentée</li> <li>- Si la substance est un isocyanate (sauf s'il existe des preuves qu'il ne provoque pas d'hypersensibilité respiratoire)</li> </ul> <p>Chez l'animal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure des IgE (souris)</li> <li>- Réactions pulmonaires spécifiques (cobaye)</li> </ul>	<p>Chez l'homme (principalement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manifestations cliniques de caractère allergique</li> <li>- Test de provocation bronchique positif (preuve suffisante pour entraîner la classification)</li> <li>- Test immunologique <i>in vivo</i> positif (<i>prick test</i>)</li> <li>- Test immunologique <i>in vitro</i> positif (analyse sérologique)</li> <li>- Structure chimique apparentée</li> <li>- Réaction induite par les médicaments</li> </ul> <p>Chez l'animal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure des IgE et autres paramètres immunologiques (souris)</li> <li>- Réactions pulmonaires spécifiques (cobaye)</li> </ul>

Notes : Il n'existe pas de tests formellement reconnus et validés pour la sensibilisation respiratoire chez l'animal

### III.2 Sensibilisation cutanée

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 <p>Xi - Irritant R43</p>	 <p>Catégorie 1 : Attention H317</p>
<b>Critères et méthodes</b>	<p>Chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tests épicutanés positifs (<i>patch tests</i>)<sup>6</sup></li> <li>- Etudes épidémiologiques montrant l'apparition de dermatite de contact allergique</li> <li>- Données positives obtenues d'expérimentation chez l'homme</li> <li>- Episodes isolés de dermatite de contact allergique et/ou études épidémiologiques donnant des résultats incertains, si étayés par des preuves supplémentaires (essais sur animaux donnant des résultats proche des limites de classification, données obtenues par des méthodes non normalisées, relation structure-activité appropriées)</li> </ul> <p>Chez l'animal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthode d'essai de type adjuvant avec une réponse &gt; 30% (Essai de maximisation chez le cobaye)</li> <li>- Autres méthodes d'essai avec une réponse &gt; 15% (Test de Buehler)</li> <li>- Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) avec un index de stimulation &gt;3</li> </ul>	<p>Chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais épicutanés positifs<sup>8</sup></li> <li>- Etudes épidémiologiques montrant que la substance cause un eczéma de contact allergique</li> <li>- Résultats positifs provenant d'études expérimentales chez des êtres humains (études cliniques)</li> <li>- Episodes d'eczéma de contact allergique<sup>6</sup></li> <li>- Episodes isolés d'eczéma de contact allergique</li> <li>- Etudes épidémiologiques donnant des résultats incertains</li> <li>- Méthodes non normalisées donnant des résultats positifs</li> <li>- Résultats positifs obtenus avec des analogues de structure proche (QSARs)</li> </ul> <p>Chez l'animal (principalement):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Résultats positifs provenant d'études animales appropriées (GMTP, test de Buehler, ELGL)</li> <li>- Essais sur les animaux donnant des résultats proches des limites de classification</li> <li>- Méthodes <i>in-vitro</i> : Biodisponibilité épidermique, réactivité chimique, tests cellulaires (tests non réglementaires)</li> </ul> <p><b>Critères de classification : Combinaison de deux ou plusieurs indicateurs de sensibilisation cutanée (décision au cas par cas selon le jugement d'experts)</b></p>

<sup>6</sup> Dans plus d'une clinique dermatologique



Notes :

- Les substances qui provoquent des symptômes d'asthme par irritation uniquement chez les sujets présentant une hyperréactivité bronchique ne doivent pas être classées sensibilisant respiratoire.
- Dans le cas de données humaines, les informations à prendre en compte portent notamment sur les facteurs d'aggravation, sur l'apparition et l'évolution de la maladie, sur les antécédents familiaux et médicaux du patient, sur les autres désordres allergiques ou respiratoires apparues depuis l'enfance, ainsi que sur les antécédents de tabagisme.
- Pour les sensibilisants cutanés, les résultats négatifs obtenus sur les êtres humains ne peuvent normalement pas servir à infirmer des résultats d'études animales.
- Les études épidémiologiques donnant des résultats incertains concernent par exemple, des études où le hasard, les biais ou des facteurs de confusion n'ont pas été écartés avec un degré de confiance raisonnable.

## **IV. Impact potentiel du changement de classification des substances/préparations sensibilisantes par inhalation et par contact cutané**

### **IV.1 Modifications de la définition**

Aucune modification n'apparaît dans la définition du caractère sensibilisant des substances. La définition retenue dans le règlement CLP est identique à celle de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

### **IV.2 Impact de la modification des critères de classification**

Les critères de classification précisés dans les deux systèmes sont différents :

#### **IV.2.1 Sensibilisation respiratoire**

- Dans la directive n°67/548/CEE, si une préparation contient des isocyanates, l'étiquetage doit comporter les indications suivantes : « Contient des composés époxydiques. Voir les informations transmises par le fabricant ».
  - Dans le règlement CLP, si un mélange contient des isocyanates, l'étiquetage porte des informations supplémentaires sur les dangers : EUH204 « Contient des isocyanates. Peut produire une réaction allergique ».
- De plus, le règlement CLP introduit un nouveau critère de classification, pour des réactions positives induites par certains médicaments.

#### **IV.2.2 Sensibilisation cutanée**

- Dans la directive n°67/548/CEE, les preuves suivantes sont suffisantes pour classer la substance comme sensibilisant cutané : des tests épicutanés positifs, des études épidémiologiques montrant l'apparition de dermatite de contact allergique ou des données positives obtenues au cours d'expérimentation chez l'homme.
  - Dans le règlement CLP, la décision de classer la substance comme sensibilisant cutané est prise au cas par cas et nécessite la combinaison de deux ou plusieurs indicateurs de sensibilité (cf.III.2).
- Le règlement CLP introduit également l'utilisation des résultats des méthodes *in-vitro*, cependant ces méthodes étant toujours en développement, elles n'ont pas encore été officiellement approuvées par l'OCDE.
- Les données provenant d'études animales sont préférées car considérées comme plus fiables que celles provenant de l'exposition humaine et l'essai de

stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL ou LLNA) devient la méthode de premier choix.

#### **IV.2.3 Urticaire immunologique de contact**

- Dans la directive n°67/548/CEE, si une substance répond aux critères correspondant aux sensibilisants respiratoires et entraîne des urticaires immunologiques de contact, il convient d'introduire des phrases S appropriées (S24 et S36/37) et de le mentionner dans la fiche de données de sécurité.
- Dans le règlement CLP, si une substance répond aux critères correspondant aux sensibilisants respiratoires et entraîne des urticaires immunologiques de contact, cette dernière est également classée comme sensibilisant cutané et il convient d'inclure les données concernant l'urticaire de contact sur la fiche de données de sécurité ou l'étiquette, en utilisant les indications de mise en garde appropriées.

### **IV.3 Impact des changements des méthodes d'évaluation**

Les méthodes d'évaluation des substances sensibilisantes sont identiques pour la directive n°67/548/CEE et le règlement CLP : l'essai de maximalisation chez le cobaye (GMPT), la méthode de Buehler ainsi que l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL ou LLNA). Cependant, dans la directive n°67/548/CEE, la méthode de premier choix était l'essai de maximalisation chez le cobaye, alors que dans le règlement CLP, il s'agit désormais de l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL).

Il convient de noter que le test de Buehler sous-estime le potentiel sensibilisant d'une substance. Son utilisation est donc peu recommandée.

D'autre part, le test GMPT est reconnu comme surestimant le potentiel sensibilisant (risque de faux positifs).

### IV.3.1 Essai de maximalisation chez le cobaye (GMPT)

Directive n°440/2008/CE et règlement (CE) n°1272/20 08 (CLP) (OCDE n°406)	
<b>Substance sensibilisante de référence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• α-hexylcinnamaldéhyde</li> <li>• benzothiazole-2-thiol (mercaptobenzothiazole)</li> <li>• benzocaïne</li> </ul>
<b>Conditions de l'essai</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essai pilote facultatif (3 animaux) : détermination de la dose</li> <li>• Souches de cobayes albinos (au minimum 10 animaux traités et 5 animaux témoins)</li> <li>• Concentration d'induction : concentration maximale entraînant une irritation cutanée légère à modérée</li> <li>• Concentration de déclenchement : concentration maximale n'entraînant pas d'irritation</li> </ul>
<b>Mode opératoire</b>	<p><u>INDUCTION</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• J0 : Groupe traité (3 injections)               <ol style="list-style-type: none"> <li>1 - Mélange 1 :1 (v/v) adjuvant complet de Freund(ACF)/eau ou sérum physiologique</li> <li>2 - Substance à tester diluée dans le véhicule approprié</li> <li>3 - Substance à tester mélangée dans un rapport 1:1 (v/v) à de l'ACF ou du sérum physiologique</li> </ol> </li> <li>• J0 : Groupe témoin (3 injections)               <ol style="list-style-type: none"> <li>1 - Mélange 1 :1 (v/v) ACF/eau ou sérum physiologique</li> <li>2 – Véhicule non dilué</li> <li>3 – 50% du véhicule dans un mélange 1:1 d'ACF/eau ou sérum physiologique</li> </ol> </li> <li>• J7 : Si aucun signe d'irritation cutanée : Irritation locale provoquée par du lauryl sulfate de sodium à 10% dans de la vaseline</li> <li>• J8 : Pansement occlusif pendant 48h (substance + véhicule ou véhicule seul pour les témoins)</li> </ul> <p><u>DECLENCHEMENT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• J20-22 : Pansement occlusif pendant 24h (substance ou véhicule pour les témoins)</li> </ul> <p><u>OBSERVATIONS ET COTATIONS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrait + 24h: Observation et cotation<sup>9</sup> de la réaction cutanée</li> <li>• Retrait + 48h : Nouvelle observation et nouvelle cotation<sup>7</sup></li> <li>• Résultats positifs : si réponse positive d'au moins 30% des animaux</li> </ul>

<sup>9</sup> d'après l'échelle de Magnusson/Kligman

### IV.3.2 Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL ou LLNA)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Directive 2004/73/CE et règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)</li> <li>• (OCDE n°429)</li> </ul>
<b>Substance sensibilisante de référence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\alpha</math>-hexylcinnamaldéhyde</li> <li>• benzothiazole-2-thiol (mercaptobenzothiazole)</li> </ul>
<b>Conditions de l'essai</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Souris femelles (nullipares et non gravides) de la souche CBA/Ca ou CBA/J âgées 8 à 12 semaines</li> <li>• 2 ou 3 groupes d'animaux : traités, témoins négatifs et témoins positifs (facultatifs si données disponibles)</li> <li>• Au moins 4 animaux par groupe</li> <li>• Au moins 3 concentrations consécutives (la concentration la plus élevée maximise l'exposition tout en évitant la toxicité systémique et une irritation cutanée locale excessive)</li> </ul>
<b>Mode opératoire</b>	<p><u>INDUCTION</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• J0 : Pesée des animaux et application de 25<math>\mu</math>L des différentes concentrations du produit, du véhicule seul, ou du témoin positif</li> <li>• J2 et J3 : Répéter l'application</li> </ul> <p><u>PROGRAMME EXPERIMENTAL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• J6 : Pesée des animaux et injection de 250<math>\mu</math>L de PBS contenant 20<math>\mu</math>Ci de <math>^3</math>H-méthylthymidine (ou 2<math>\mu</math>Ci de <math>^{125}</math>I-iododéoxyuridine ou fluorodéoxyuridine)</li> <li>• J6 + 5h : Sacrifice des animaux. Excision des ganglions retro-auriculaires et regroupement des ganglions dans un tampon phosphate (même procédure pour chacun des groupes)</li> </ul> <p><u>PREPARATIONS DES SUSPENSIONS CELLULAIRES</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Désagrégation mécanique, lavages dans un excès de tampon phosphate, précipitation avec de l'acide trichloroacétique, suspension dans 1mL d'acide trichloroacétique</li> </ul> <p><u>DETERMINATION DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfert dans des flacons à scintillation et comptage des <math>^3</math>H ou dans des tubes à comptage gamma pour le comptage de l'<math>^{125}</math>I</li> <li>• Détermination de la prolifération cellulaire : Incorporation de <math>^3</math>H-méthyl thymidine, mesurée par comptage à <math>\beta</math> scintillation en désintégrations par minute (DPM)</li> </ul> <p>ou</p> <p>Incorporation de <math>^{125}</math>I-iododéoxyuridine, mesurée par l'<math>^{125}</math> comptage en DPM</p> <p><u>INDICE DE STIMULATION</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcul de l'indice de stimulation (IS) = division de l'incorporation radioactive globale de chaque groupe traité par l'incorporation globale du groupe témoin</li> <li>• Réaction positive si IS&gt;3 (selon la relation dose-réponse)</li> </ul>

### IV.3.3 Comparaison des méthodes d'essai

La classification d'une substance comme sensibilisant cutané s'appuie principalement sur les essais réalisés chez l'animal.

L'essai de maximalisation chez le cobaye (GPMT: Guinea Pig Maximisation Test) est un essai avec adjuvant très répandu. Cependant, il ne permet pas l'étude de la relation dose-effet et surestime le potentiel sensibilisant d'une substance.

Comme il l'a été évoqué précédemment, le test de Buehler sous estime le potentiel sensibilisant d'une substance et il est moins sensible que le GMPT. Son utilisation est donc peu recommandée.

L'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) présente de nombreux avantages par rapport aux deux autres méthodes décrites précédemment. Il permet notamment l'évaluation de molécules colorées, une meilleure discrimination des effets irritants, une évaluation de la relation dose-effet ainsi qu'une adaptation du protocole de l'essai. D'autre part, il est également plus éthique, plus court, et le mode d'exposition est physiologique.

Cependant, cet essai comporte également des inconvénients. Les résultats présentent des différences selon les véhicules utilisés et l'étude de substances hydrosolubles est problématique. De plus, cet essai nécessite la manipulation de thymidine tritiée ainsi qu'une bonne maîtrise du protocole expérimental.

L'ELGL est la méthode de premier choix, cependant, elle ne remplace pas systématiquement l'essai sur le cobaye. Il s'agit d'une méthode tout aussi valable, pouvant être utilisée à la place de ce dernier, mais dont les résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs, n'ont généralement pas besoin d'être reconfirmés.

En ce qui concerne la classification des substances sensibilisantes par inhalation, à l'heure actuelle, il n'existe pas de modèles animaux reconnus pour l'hypersensibilité respiratoire, il est alors principalement utilisé les données humaines.

## V. Exemples

Dans le règlement CLP et la directive n°67/548/CEE, pour les substances sensibilisantes par inhalation, il y a une correspondance directe entre la phrase de risque R42 de la directive n°67/548/CEE avec la catégorie 1, la mention de danger H334 et la mention d'avertissement « danger » du règlement CLP.

Pour les substances sensibilisantes par voie cutanée, il y a également une correspondance directe entre la phrase de risque R43 de la directive n°67/548/CEE avec la catégorie 1, la mention de danger H317 et la mention d'avertissement « attention » du règlement CLP.

Le tableau suivant rassemble des exemples de substances sensibilisantes disponibles dans l'annexe VI du règlement CLP.

*Notre analyse est basée sur le tableau 3.1 de l'annexe VI – Classification et étiquetage harmonisé pour certaines substances dangereuses – du Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives n°67/548/CEE et n°1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.*

Tableau V : Exemples de substances sensibilisantes

Produit			Class. selon le règlement CLP, Annexe VI, Tab. 3.1				Class. selon l'annexe I de la directive 67/548/CE E – Règl. CLP, Annexe VI, Tab. 3.2
			Classification		Etiquetage		
Identification chimique internationale	N° CE	N° CAS	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogramme et mentions d'avertissement	Mention de danger	
cyclooct-4-en-1-yl methyl carbonate	401-620-8	87731-18-8	Skin Sens. 1	H317	GHS07 Attention	H317	Xi ; R43
formaldehyde, reaction products with Butylphenol	294-145-9	91673-30-2	Skin Sens. 1	H317	GHS07 Attention	H317	Xi ; R43
(benzothiazol-2-ylthio)succinic acid	401-450-4	95154-01-1	Skin Sens. 1	H317	GHS07 Attention	H317	Xi ; R43
methyl 3-sulphamoyl-2-thenoate	402-050-2	–	Skin Sens. 1	H317	GHS07 Attention	H317	Xi ; R43
quinclorac (ISO); 3,7-dichloroquinoline-8-carboxylic acid	402-780-1	84087-01-4	Skin Sens. 1	H317	GHS07 Attention	H317	Xi ; R43
methyl-3-methoxyacrylate	412-900-4	5788-17-0	Skin Sens. 1	H317	GHS07 Attention	H317	Xi ; R43
glucosidase, β-	232-589-7	9001-22-3	Resp. Sens. 1	H334	GHS 08 Danger	H334	Xn ; R42
cellulase	232-734-4	9012-54-8	Resp. Sens. 1	H334	GHS 08 Danger	H334	Xn ; R42
amylase, α-	232-565-6	9000-90-2	Resp. Sens. 1	H334	GHS 08 Danger	H334	Xn ; R42
Hexasodium *	400-050-7	85153-92-0	Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1	H334 H317	GHS08 Danger	H334 H317	Xn ; R42/43

\* hexasodium 6,13-dichloro-3,10-bis((4-(2,5- disulfonatoanilino)-6-fluoro-1,3,5-triazin-2- ylamino)prop-3-ylamino)-5,12-dioxa-7,14- diazapentacene-4,11-disulfonate

## VI. Synthèse pratique

Certains éléments des méthodes d'évaluation et des critères des substances sensibilisantes sont modifiés lors du passage de la directive n°67/548/CEE au règlement CLP.

Le règlement CLP introduit l'utilisation de résultats issus de nouveaux essais *in-vitro* tels que la biodisponibilité épidermique, la réactivité chimique et des tests cellulaires. Cependant, ces méthodes étant toujours en développement, elles n'ont pas encore été officiellement approuvées par l'OCDE.

D'autre part, l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) est désormais la méthode de premier choix. Toutefois, dans certaines circonstances cet essai n'est pas approprié, il convient alors d'utiliser le test suivant : l'essai de maximalisation chez le cobaye (GMPT).

En ce qui concerne les substances entraînant une urticaire immunologique de contact et étant également sensibilisant respiratoire, le règlement CLP implique une classification en tant que sensibilisant cutané et respiratoire ainsi que l'inclusion de données concernant l'urticaire sur la fiche de données de sécurité ou sur l'étiquette.

La classification des mélanges a également été modifiée. En effet, désormais, le règlement CLP prend en compte les personnes déjà sensibilisées, et donc, les concentrations déterminant la classification du mélange sont plus faibles. Elles sont déterminées à 0,1 % dans le règlement CLP contre 1% dans la directive n°67/548/CEE.

## ANNEXE III

### FICHE LESIONS OCULAIRES GRAVES / IRRITATIONS OCULAIRES

Dans cette fiche, nous comparons les méthodes et critères introduits par le règlement CLP avec ceux utilisés jusqu'alors, pour évaluer les dangers pour la santé et plus précisément **les lésions oculaires graves et irritations oculaires**, en mettant en évidence l'impact de ce nouveau système sur la classification.



# I. Classification des substances provoquant des lésions oculaires graves et irritations oculaires issue de la directive 67/548/CEE (29<sup>ème</sup> ATP, adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE)

**I.1 Définitions** (cf. 3.2.6.2 de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances<sup>1</sup>)

Les substances et préparations provoquant des lésions oculaires seront classées comme irritantes, caractérisées par le symbole « Xi » et l'indication de danger « irritant » conformément aux critères mentionnés ci-après :



Xi - Irritant

Les phrases de risque suivantes sont aussi attribuées conformément aux critères donnés :

## **R36 : irritant pour les yeux**

- Substances et préparations qui, en cas d'application sur l'œil de l'animal, provoquent des lésions oculaires importantes qui surviennent au cours des 72 heures suivant l'instillation et persistent 24 heures au moins.  
Les lésions oculaires sont considérées comme importantes si la moyenne des scores de l'essai a une des valeurs suivantes:
  - opacité cornéenne  $\geq 2$  et  $< 3$ ,
  - lésion de l'iris  $\geq 1$  et  $\leq 1,5$ ,
  - rougeur de la conjonctive  $\geq 2,5$ ,
  - œdème de la conjonctive (chémosis)  $\geq 2$ ,
- Substances et préparations qui provoquent des lésions oculaires importantes, sur la base d'observations pratiques chez l'homme.
- Peroxydes organiques, sauf s'il existe des preuves du contraire.

## **R41 : risque de lésions oculaires graves**

- Substances et préparations qui, en cas d'application sur l'œil de l'animal, provoquent des lésions oculaires graves qui surviennent au cours des 72 heures suivant l'instillation et persistent 24 heures au moins.

---

<sup>1</sup> L'arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances résulte de la transposition en droit français de la directive 67/548/CEE

Les lésions oculaires doivent être considérées comme graves si la moyenne des scores de l'essai d'irritation de l'œil a une des valeurs suivantes:

- opacité cornéenne  $\geq 3$ ,
- lésion de l'iris  $> 1,5$ .

Il en est de même si l'essai a été effectué sur trois animaux, lorsque ces lésions ont été observées sur au moins deux animaux.

- Substances et préparations qui provoquent de graves lésions oculaires, sur la base d'observations pratiques chez l'homme.

## **II. Classification des substances provoquant des lésions oculaires graves et irritations oculaires selon le règlement CLP**

### **II.1 Définitions<sup>2</sup>**

Par «lésions oculaires graves», on entend des lésions des tissus oculaires ou une dégradation grave de la vue, résultant de l'application d'une substance d'essai à la surface antérieure de l'œil, et qui ne sont pas totalement réversibles dans les 21 jours suivant l'application.

Par «irritation oculaire», on entend une atteinte de l'œil résultant de l'application d'une substance d'essai à la surface antérieure de l'œil, et qui sont totalement réversibles dans les 21 jours suivant l'application.

### **II.2 Critères de classification des substances**

Lors de la détermination de la capacité d'une substance à provoquer des lésions oculaires graves ou des irritations oculaires, il convient de prendre en considération plusieurs facteurs avant de procéder à des essais *in vivo*.

En premier lieu, il importe d'exploiter l'expérience accumulée chez l'homme et l'animal, car elle donne des informations en relation directe avec les effets subis par les yeux.

Dans certains cas, des informations suffisantes pour déterminer le niveau de danger potentiel peuvent être fournies par l'étude de modèles de relations structure-activité (QSARs).

De même, des pH extrêmes comme  $\leq 2$  et  $\geq 11,5$  peuvent provoquer des lésions oculaires graves, surtout lorsque la capacité tampon de la solution est forte. Ces substances sont susceptibles d'avoir des effets oculaires importants. L'éventualité

---

<sup>2</sup> Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006, Annexe I : Prescriptions relatives à la classification et l'étiquetage des substances et mélanges dangereux, Partie 3 - Dangers pour la santé, § 3.3 : Lésions oculaires graves/irritation oculaire.

que la substance puisse provoquer une corrosion cutanée doit être évaluée avant d'examiner le danger de lésions oculaires graves et d'irritation oculaire, afin d'éviter de réaliser des essais portant sur les effets oculaires locaux utilisant des produits corrosifs pour la peau. Les substances corrosives pour la peau sont considérées comme pouvant également causer des lésions oculaires graves (catégorie 1), alors que les substances irritantes pour la peau peuvent être considérées comme provoquant des irritations oculaires (catégorie 2).

Les résultats obtenus par d'autres méthodes *in vitro*, dûment acceptées et validées par l'OCDE, peuvent être exploités lors des décisions de classification.

Les deux tests *in vitro* acceptés sont les suivants : l'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour l'identification de substances corrosives et fortement irritantes pour l'œil (OCDE 437) et l'essai sur œil de poulet isolé pour l'identification de substances corrosives et fortement irritantes pour les yeux (OCDE 438).

Des résultats positifs d'études *in vitro* ne requièrent généralement pas d'essais supplémentaires et peuvent être utilisés pour la classification. Cependant, des résultats négatifs doivent faire l'objet d'évaluation plus approfondie.

Actuellement, il n'existe actuellement pas de tests *in vitro* réglementairement validés pour les irritants faibles à modérés, cependant, des modèles sur épithélium cornéen humain (EpiOcular<sup>®</sup> et SkinEthic<sup>®</sup>), le test IRE (Isolated Rabbit Eye) et le test HETCAM (Hen's Egg Test on Chorio-allantoic Membrane) ont été soumis pour validation.

Tous les éléments d'information précités, disponibles pour une substance, sont pris en compte pour déterminer la nécessité de procéder à des essais d'irritation oculaire *in vivo* (OCDE 405). Bien que la prise en compte d'un seul paramètre à une étape donnée du processus puisse suffire (par exemple, une substance très alcaline est considérée comme localement corrosive), il y a lieu d'évaluer la totalité des informations disponibles pour arriver à une appréciation globale, surtout quand les informations sont lacunaires.

### **Lésions oculaires graves/effets irréversibles sur les yeux (catégorie 1)**

Les substances qui peuvent causer des lésions oculaires graves sont classées dans la catégorie 1 (effets irréversibles sur les yeux). Elles sont classées en fonction des résultats d'essais effectués sur des animaux, conformément aux critères énumérés au tableau ci-après. Les observations portent sur des animaux qui présentent des lésions de degré 4 de la cornée et d'autres réactions sévères, comme la destruction de la cornée, ainsi qu'une opacité persistante de la cornée, une décoloration de la cornée par un colorant, des adhérences, un panus (voile membraneux vasculaire recouvrant la cornée) et des interférences avec le fonctionnement de l'iris et d'autres effets affectant la vue. Dans ce contexte, il est considéré que les lésions persistantes sont celles qui ne sont pas totalement réversibles à la fin de la période normale d'observation de 21 jours. Sont également classées dans la catégorie 1, les substances provoquant une opacité de la cornée  $\geq 3$  ou une inflammation de l'iris (iritis)  $> 1,5$ , détectées par le test de Draize sur le lapin, étant admis que ces lésions graves ne sont généralement pas réversibles avant la fin d'une période d'observation de 21 jours.

**Tableau I : Catégorie 1 d'effets irréversibles sur les yeux**

Catégorie	Critères
Effets irréversibles sur les yeux (catégorie 1)	<p>Une substance appliquée à l'œil d'un animal produit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— sur un animal au moins, des effets sur la cornée, l'iris ou la conjonctive qui n'apparaissent pas comme réversibles ou qui ne sont pas totalement réversibles pendant la période d'observation qui est normalement de 21 jours; et/ou</li> <li>— sur au moins deux des trois animaux soumis à l'essai, une réaction positive, soit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- une opacité de la cornée <math>\geq 3</math> et/ou</li> <li>- une iritis <math>&gt; 1,5</math></li> </ul> </li> </ul> <p>et ce, en termes de valeurs moyennes enregistrées 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai.</p>

### **Irritation oculaire/effets réversibles sur les yeux (catégorie 2)**

Les substances qui peuvent provoquer une irritation oculaire réversible sont classées dans la catégorie 2 (irritant oculaire), selon les critères ci-dessous :

**Tableau II : Catégorie 2 d'effets irréversibles sur les yeux**

Catégorie	Critères
Effets réversibles sur les yeux (catégorie 2)	<p>Si une substance appliquée à l'œil d'un animal produit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— sur au moins deux des trois animaux soumis à l'essai, une réaction positive, soit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- une opacité de la cornée <math>\geq 1</math> et/ou</li> <li>- une iritis <math>\geq 1</math>, et/ou</li> <li>- une rougeur de la conjonctive <math>\geq 2</math> et/ou</li> <li>- un œdème conjonctival (chémosis) <math>\geq 2</math></li> </ul> </li> <li>— et ce, en termes de valeurs moyennes enregistrés 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai, et une réaction totalement réversible avant la fin d'une période d'observation de 21 jours</li> </ul>

## **II.3 Critères de classification des mélanges**

- *Lorsqu'il existe des données sur le mélange comme tel*

Le mélange est classé à l'aide des critères applicables aux substances, en prenant en compte les stratégies d'essai et d'évaluation mises en œuvre pour obtenir les données pertinentes.

Lorsque des essais sur des mélanges sont envisagés, il convient d'utiliser des stratégies par étapes reposant sur la force probante des données, comme celles qui sont mentionnées dans les critères de classification des substances pour la corrosion cutanée, les lésions oculaires graves et l'irritation oculaire, afin d'obtenir une classification correcte et d'éviter les essais inutiles sur des animaux. Un mélange est classé comme causant des lésions oculaires graves (catégorie 1) s'il a un pH  $< 2,0$  ou  $> 11,5$ . Si la réserve alcaline ou acide donne à penser que le mélange peut, en dépit d'un pH faible ou élevé, ne pas provoquer des lésions oculaires graves, il convient de poursuivre les essais pour en obtenir confirmation, de préférence en recourant à un essai *in vitro* approprié et validé.

- Lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel : principes d'extrapolation (cf. Annexe I - section 1.1.3)
- Lorsqu'il existe des données sur les composants ou sur certains d'entre eux :
  - Les « composants à prendre en compte » d'un mélange sont ceux qui sont présents à des concentrations supérieures ou égales à 1%, sauf s'il y a lieu de supposer qu'un composant présent à une concentration inférieure à 1% peut malgré tout influencer la classification du mélange comme entraînant une irritation oculaire/des lésions oculaires graves.
  - Lorsque des données sont disponibles pour les composants mais non pour le mélange comme tel, la classification est généralement basée sur la théorie de l'additivité. Selon laquelle chaque composant corrosif ou irritant contribue aux propriétés irritantes ou corrosives totales du mélange en fonction de sa puissance et de sa concentration. Un facteur de pondération de 10 est appliqué aux composants corrosifs qui, bien que présents à une concentration inférieure à la limite de concentration générique entraînant une classification dans la catégorie 1, contribuent cependant à la classification du mélange comme irritant. Le mélange est classé comme causant des lésions oculaires graves ou comme irritant pour les yeux lorsque la somme des concentrations des composants en cause excède une limite de concentration.
  - Tableau présentant les limites de concentration génériques qui déterminent la classification d'un mélange comme causant des lésions graves aux yeux ou comme irritant pour les yeux :

*Tableau III : Limites de concentration génériques des composants d'un mélange classés dans la catégorie 1 comme corrosifs pour la peau et/ou dans les catégories 1 ou 2 comme ayant des effets oculaires, qui déterminent la classification du mélange comme ayant des effets oculaires (catégorie 1 ou 2)*

Somme des composants classés en	Concentration déterminant la classification du mélange	
	Effets oculaires irréversibles	Effets oculaires réversibles
	Catégorie 1	Catégorie 2
Effets oculaires (catégorie 1) ou corrosion cutanée (catégories 1A, 1B, 1C)	≥ 3 %	≥ 1 % mais < 3 %
Effets oculaires (catégorie 2)		≥ 10 %
(10 x effets oculaires - catégorie 1) + effets oculaires (catégorie 2)		≥ 10 %
Corrosion cutanée (catégories 1A, 1B, 1C) + effets oculaires (catégorie 1)	≥ 3 %	≥ 1 % mais < 3 %
10 x (corrosion cutanée - catégories 1A, 1B, 1C + effets oculaires - catégorie 1) + effets oculaires (catégorie 2)		≥ 10 %



- Tableau présentant les limites de concentration génériques des composants d'un mélange auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable, qui déterminent la classification d'un mélange comme dangereux pour les yeux :

*Tableau IV : Limites de concentration génériques des composants d'un mélange auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable, qui déterminent la classification du mélange comme dangereux pour les yeux*

Composant	Concentration	Mélange classé dans la catégorie oculaire
Acide avec pH ≤ 2	≥ 1 %	Catégorie 1
Base avec pH ≥ 11,5	≥ 1 %	Catégorie 1
Autres composants corrosifs (catégorie 1) auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable	≥ 1 %	Catégorie 1
Autres composants irritants (catégorie 2), y compris des acides et des bases, auxquels la règle d'additivité n'est pas applicable	≥ 3 %	Catégorie 2

## II.4 Etiquetage

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

Classification	Catégorie 1	Catégorie 2
Pictogrammes SGH		
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	H318 : Provoque des lésions oculaires graves	H319 : Provoque une sévère irritation des yeux
Conseil de prudence - Prévention	P280	P264 P280
Conseil de prudence – Intervention	P305 + P351 + P338 P310	P305 + P351 + P338 P337 + P313
Conseil de prudence – Stockage		
Conseil de prudence - Elimination		

### Conseils de prudence - Prévention

P264 : Tenir/stocker à l'écart des vêtements/.../matières combustibles

P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage

**Conseils de prudence - Intervention**

P305 : EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX :

P310 : Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin





P313 : Consulter un médecin

P337 : Si l'irritation oculaire persiste

P338 : Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.

P351 : Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes

### III. Résumé et comparaison des méthodes d'évaluation

	Arrêté du 20 avril 1994 modifié		Règlement CLP	
	Substances et préparations provoquant des lésions irréversibles	Substances et préparations provoquant des lésions réversibles	Lésions oculaires graves	Irritation oculaire
Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger	 <p>Xi - Irritant</p> <p>R41 (risque de lésions oculaires graves)</p>	 <p>Xi - Irritant</p> <p>R36 (irritant pour les yeux)</p>	 <p>Catégories 1 : Danger H 318</p>	 <p>Catégorie 2 : Attention H 319</p>
Critères et méthodes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Substances et préparations qui, en cas d'application sur l'œil de l'animal, provoquent des lésions oculaires importantes qui surviennent au cours des 72 heures suivant l'instillation et persistent 24 heures au moins.</li> <li>- Substances et préparations qui provoquent des lésions oculaires importantes, sur la base d'observations pratiques chez l'homme.</li> <li>- Peroxydes organiques, sauf s'il existe des preuves du contraire.</li> </ul>	<p>Substances et préparations qui, en cas d'application sur l'œil de l'animal, provoquent des lésions oculaires graves qui surviennent au cours des 72 heures suivant l'instillation et persistent 24 heures au moins.</p> <p>Substances et préparations qui provoquent de graves lésions oculaires, sur la base d'observations pratiques chez l'homme.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- analyse des effets observés chez l'homme et l'animal, informations fournies par l'étude de produits structurellement apparentés</li> <li>- pH extrêmes (<math>\leq 2</math> ou <math>\geq 11,5</math>) et informations sur la capacité tampon</li> <li>- considérer en priorité l'expérience et les données humaines, ensuite résultats d'essais sur animaux (<i>in vivo</i>), puis les autres sources d'information (<i>in vitro</i>...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésions irréversibles de l'œil</li> <li>- Classement sur la base d'un classement «corrosif cutané » (donc d'un pH extrême)</li> <li>- Tests <i>in vitro</i> validés (ICE, BCOP)</li> <li>- Critère du test de Draize <i>in vivo</i> sur 3 animaux: <ul style="list-style-type: none"> <li>o persistance des effets à la fin de la période d'observation (21j), et/ou</li> <li>o sévérité des scores à 24, 48 et 72h sur au moins 2 animaux: <ul style="list-style-type: none"> <li>- opacité de la cornée <math>&gt; 3</math> et</li> <li>- une iritis <math>&gt; 1,5</math></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
	Classification sur la base des résultats d'essais et autres informations complémentaires			



## IV. Impact potentiel du changement de classification des substances/préparations provoquant des lésions oculaires graves et irritations oculaires

### IV.1 Modifications de la définition

Aucune modification n'apparaît dans les définitions du caractère corrosif et irritant des substances. Les définitions retenues dans le règlement CLP sont identiques à celle de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

### IV.2 Impact de la modification des critères de classification

Les critères de classification précisés dans les deux systèmes sont peu différents pour les substances :

Les seules différences notables résident en :

- une différence de seuil de classification (seuils plus bas et donc plus grande sévérité du règlement CLP) :

Tableau VI : *Ex de différence de seuils de classification pour l'irritation/corrosion oculaire (essai réalisé sur 3 animaux – lésions sur au moins 2 animaux)*

	Directive 67/548	Règlement CLP
	XI R36	Cat. 2
Opacité cornéenne	M.S. $\geq 2$	M.S. $\geq 1$
Rougeur conjonctivale	M.S. $\geq 2,5$	M.S. $\geq 2$

M.S. : moyenne des scores

Notons que cette différence de seuils de classification entraînera selon le CLP la classification comme irritants oculaires de substances non classées selon l'arrêté du 20 avril 1994 modifié (valeurs d'opacité cornéenne  $> 1$  et  $< 2$  ou rougeur conjonctivale  $> 2$  et  $< 2,5$ ).

### IV.3 Impact des changements des méthodes d'évaluation

Contrairement à la directive n°67/548/CEE, de nouveaux essais *in vitro* ont été acceptés et présentent une alternative au test *in vivo* sur le lapin (OCDE 405). D'autre part, des modèles de relations structure-activité QSARs peuvent également aider lors de la classification.

Les deux tests *in vitro* acceptés sont les suivants : l'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour l'identification de substances corrosives et fortement irritantes pour l'œil (OCDE 437) et l'essai sur œil de poulet isolé pour l'identification de substances corrosives et fortement irritantes pour les yeux (OCDE 438).

Des résultats positifs d'études *in vitro* ne requièrent généralement pas d'essais supplémentaires et peuvent être utilisés pour la classification. Cependant, des résultats négatifs doivent faire l'objet d'évaluation plus approfondie.

## V. Exemples

Le tableau suivant rassemble des exemples de substances provoquant des lésions oculaires graves et des irritations oculaires disponibles dans l'annexe VI du règlement CLP.

*Notre analyse est basée sur le tableau 3.1 de l'annexe VI – Classification et étiquetage harmonisé pour certaines substances dangereuses – du Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives n°67/548/CEE et n°1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.*

*Tableau VII : Exemples de substances provoquant des lésions oculaires graves et irritations oculaires*

Produit			Class. selon le règlement CLP, Annexe VI, Tab. 3.1				Class. selon l'annexe I de la directive 67/548/CEE – Règl. CLP, Annexe VI, Tab. 3.2
			Classification		Etiquetage		
Identification chimique internationale	N°CE	N°CAS	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogramme et mentions d'avertissement	Mention de danger	
3-(diméthylamino)propylurea	401-950-2	31506-43-1	Eye Dam. 1	H318	GHS05 Danger	H318	Xi R: 41 S: (2-)26-39
sodium carbonate	207-838-8	497-19-8	Eye Irrit. 2	H319	GHS07 Attention	H319	Xi R: 36 S: (2-)22-26
poly(oxo(2-butoxyéthyl-3-oxobutanoato-O'1, O'3)aluminium)	403-430-0	—	Eye Dam. 1	H318	GHS05 Danger	H318	Xi R: 41 S: (2-)26-39
glyphosine (ISO)	219-468-4	2439-99-8	Eye Dam. 1	H318	GHS05 Danger	H318	Xi R: 41 S: (2-)26
3-(hydroxyphénylphosphinyl)propanoïque acid	411-200-6	14657-64-8	Eye Dam. 1	H318	GHS05 Danger	H318	Xi R: 41 S: (2-)26-39
sodium hydrogensulphate	231-665-7	7681-38-1	Eye Dam. 1	H318	GHS05 Danger	H318	Xi R: 41 S: (2-)24-26
calcium chloride	233-140-8	10043-52-4	Eye Irrit. 2	H319	GHS07 Attention	H319	Xi R: 36 S: (2-)22-24

## VI. Synthèse pratique

Avec le passage de la réglementation CE au règlement CLP, les critères de classification des lésions oculaires graves et irritation oculaires sont quelques peu modifiés. Certains seuils des 2 catégories ont été abaissés, ce qui rend la classification CLP plus sévère et entraîne la classification comme irritants oculaires de substances non classées selon la directive n°67/548/CEE.

Le règlement CLP préconise que des données humaines appropriées, fiables et représentatives sont utilisées de préférence à d'autres données.

Certains éléments des méthodes d'évaluation et des critères des substances provoquant des lésions oculaires graves et des irritations oculaires sont modifiés lors du passage de la directive n°67/548/CEE au règlement CLP.

Le règlement CLP introduit l'utilisation de résultats issus d'essais *in vitro* présentant une alternative au test *in vivo* chez le lapin (OCDE 405). D'autre part, des modèles de relations structure-activité QSARs peuvent également aider lors de la classification.

Ces nouvelles méthodes d'évaluation permettent notamment de limiter l'expérimentation animale.

## ANNEXE IV

### FICHE MUTAGENICITE SUR LES CELLULES GERMINALES

Dans cette fiche, nous comparons les méthodes et critères d'évaluation introduits par le règlement CLP avec ceux utilisés jusqu'alors pour les dangers pour la santé humaine et plus précisément **la mutagénicité sur les cellules germinales**, en mettant en évidence l'impact de ce nouveau système sur la classification.

Des exemples de passage du système de classification préexistant au règlement CLP sont ensuite présentés pour quelques substances chimiques.

# I. Classification des substances mutagènes issue de la directive 67/548/CEE (29<sup>ème</sup> ATP, adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE)

**I.1 Définitions** (cf. 3.2.7 de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances<sup>1</sup>)

En ce qui concerne la classification et l'étiquetage, les substances mutagènes sont divisées en trois groupes :

- Catégorie 1 : Substances que l'on sait être mutagène pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et des défauts génétiques héréditaires.

- Catégorie 2 : Substances devant être assimilées à des substances mutagènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'élément pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut entraîner des défauts génétiques héréditaires. Cette présomption est généralement fondée sur des études appropriées chez l'animal ou d'autres informations appropriées.

- Catégorie 3 : Substances préoccupantes pour l'homme en raison des effets mutagènes possibles. Des études appropriées de mutagenicité ont fourni des éléments, mais ils sont insuffisants pour classer ces substances dans la catégorie 2.

Les substances classées comme mutagènes de catégorie 1 ou 2 sont caractérisées par le symbole « T ».



T - Toxique

Les substances classées comme mutagènes de catégorie 3 sont caractérisées par le symbole « Xn ».



Xn - Nocif

*Une mutation est une modification permanente du nombre ou de la structure du matériel génétique dans un organisme, qui aboutit à une modification des caractéristiques phénotypiques de l'organisme. Les altérations peuvent avoir lieu sur un gène, un ensemble de gènes ou un chromosome entier. Selon la localisation des altérations, les effets sont variables : mutations sur une ou plusieurs bases de l'ADN, modifications structurelles ou numériques des chromosomes, ou mutation des cellules germinales qui sera transmise à la descendance.*

<sup>1</sup> L'arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances résulte de la transposition en droit français de la directive 67/548/CEE

- **Critères de classification des substances mutagènes de catégorie 1 :**

Pour classer une substance dans la catégorie 1, la mise en évidence de mutations chez l'homme, à partir d'études épidémiologiques est nécessaire. Des exemples de telles substances sont inconnus à ce jour.

La phrase de risque associée est : **R46 « Peut provoquer des altérations génétiques héréditaires »**.

- **Critères de classification des substances mutagènes de catégorie 2 :**

Pour classer une substance dans la catégorie 2, il est nécessaire d'obtenir des résultats positifs montrant :

- des effets mutagènes à partir d'essais de mutagénicité *in vivo* sur cellules germinales (essai de mutation d'un locus spécifique, essai de translocation héréditaire, essai de mutation létale dominante).

- ou d'autres interactions cellulaires significatives pour la mutagénicité, dans les cellules germinales de mammifères *in vivo* (essais d'anomalies chromosomiques, essais d'échanges de chromatides sœurs, essais de synthèse non programmée de l'ADN, essai de liaison du mutagène à l'ADN de la cellule germinale, essai d'autres types de défauts de l'ADN)

- ou des effets mutagènes dans les cellules somatiques de mammifères *in vivo* accompagnés d'éléments irréfutables indiquant que la substance, ou un métabolite significatif, atteint les cellules germinales. Ces effets peuvent être mis en évidence par des essais *in vivo* en combinaison avec des méthodes de toxicocinétiques ou d'autres méthodes pouvant démontrer que le composé (ou un métabolite significatif) atteint les cellules germinales.

Les résultats positifs doivent normalement être étayés par des résultats positifs suite à des essais *in vivo* de mutagénicité sur cellules somatiques chez les mammifères ou l'homme.

La phrase de risque associée est : **R46 « Peut provoquer des altérations génétiques héréditaires »**.

- **Critères de classification des substances mutagènes de catégorie 3 :**

Pour classer une substance dans la catégorie 3, il faut détenir des résultats d'essais positifs montrant :

- des effets mutagènes à partir d'essais *in vivo* de mutagénicité sur cellules somatiques (essai du micronoyau sur cellule de moelle osseuse, analyse des métaphases de lymphocytes périphériques, essai de taches colorées sur le pelage de souris (spot-test)).

- ou une autre interaction cellulaire dans les cellules somatiques de mammifères *in vivo* (essai d'échanges de chromatides sœurs, essai de synthèse non programmée de l'ADN, essai de liaison du mutagène à l'ADN, essai de défauts de l'ADN), et,

- des effets mutagènes à partir d'essais *in vitro* de mutagénicité.

La phrase de risque associée est : **R68 « Possibilité d'effets irréversibles »**.

## **II. Classification des substances mutagènes selon le règlement CLP**

### **II.1 Définitions<sup>2</sup>**

*Par « mutation », on entend un changement permanent affectant la quantité ou la structure du matériel génétique d'une cellule.*

*Le terme « mutation » désigne à la fois les changements génétiques héréditaires qui peuvent se manifester au niveau phénotypique et les modifications sous-jacentes de l'ADN lorsque celles-ci sont connues.*

*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 «génétoxique» et «génétoxicité» se réfèrent aux agents ou processus qui modifient la structure, le contenu informationnel ou la séparation de l'ADN, et notamment ceux qui endommagent l'ADN en interférant avec le processus de réplication ou altérant la réplication.*

### **II.2 Critères de classification des substances**

Dans la classification pour la mutagénicité des cellules germinales, les substances sont réparties entre deux catégories 1 et 2, et la catégorie 1 est sous divisé en deux catégorie 1A et 1B. Ces différentes catégories sont définies ci-dessous :

- Catégorie 1A : substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée.
- Catégorie 1B : substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est présumée.
- Catégorie 2 : substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.

---

<sup>2</sup> Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006, Annexe I : Prescriptions relatives à la classification et l'étiquetage des substances et mélanges dangereux, Partie 3 - Dangers pour la santé, § 3.5 : Mutagénicité sur les cellules germinales.

La classification des substances mutagènes est réalisée en fonction des critères mentionnés dans le tableau ci-dessous :

*Tableau 1 : Catégories de danger pour les agents mutagènes sur les cellules germinales*

Catégories	Critères
<b>Catégorie 1A</b>	- Résultats positifs provenant d'études épidémiologiques humaines
<b>Catégorie 1B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résultats positifs des essais <i>in vivo</i> de mutagénicité héréditaire sur les cellules germinales de mammifères, ou,</li> <li>- Résultats positifs des essais <i>in vivo</i> de mutagénicité sur des cellules somatiques de mammifères, et,</li> <li>- Indices supplémentaires montrant que la substance peut provoquer des mutations dans les cellules germinales (essais de mutagénicité/génotoxicité sur cellules germinales <i>in vivo</i>), ou, démonstration que la substance est capable d'interagir avec le matériel génétique des cellules germinales, ou,</li> <li>- Essais montrant que la substance a des effets mutagènes sur les cellules germinales humaines sans que la transmission de ces mutations à la descendance n'ait été établie.</li> </ul>
<b>Catégorie 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résultats positifs d'essais <i>in vivo</i> de mutagénicité sur des cellules somatiques de mammifères, ou,</li> <li>- Résultats positifs pour d'autres essais <i>in vivo</i> de génotoxicité sur des cellules somatiques, étayés par d'autres résultats positifs provenant d'autres essais de mutagénicité <i>in vitro</i>.</li> <li>- Résultats positifs lors d'essais <i>in vitro</i> de mutagénicité sur les cellules de mammifères et analogie de relation structure-activité (QSARs) avec des agents mutagènes connus des cellules germinales.</li> </ul>

La classification des substances pour leurs effets héréditaires sur les cellules germinales humaines repose sur les essais suivants :

- Essais *in vivo* de mutagénicité héréditaire sur des cellules germinales (essai de mutation létale dominante chez le rongeur (OCDE 478), essai de translocation héréditaire chez la souris (OCDE 485)).
- Essais *in vivo* de mutagénicité sur des cellules somatiques (essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifère (OCDE 475), spot test chez la souris (OCDE 484), essai du micronoyau sur érythrocytes de mammifère (OCDE 474)).
- Essais de mutagénicité sur des cellules germinales (essai d'aberration chromosomique sur spermatogonies de mammifère (OCDE 483), essai sur les micronoyaux des spermatozoïdes).
- Essais de génotoxicité sur des cellules germinales (analyse des échanges de chromatides sœurs sur spermatogonies, essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur cellules testiculaires).
- Essais de génotoxicité sur des cellules somatiques (essai *in vivo* de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur cellules hépatiques (OCDE 486), échanges de chromatides sœurs (SCE) sur moelle osseuse de mammifère (OCDE 479)).
- Essais de mutagénicité *in vitro* (essai *in vitro* d'aberration chromosomique sur cellule de mammifère (OCDE 473), essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifère (OCDE 476), essais bactériens de mutation réverse (OCDE 471)).



L'évaluation des résultats des essais fait appel au jugement d'experts et la classification est fondée sur le poids respectif de toutes les données disponibles.

### II.3 Critères de classification des mélanges

- *Lorsqu'il existe des données sur le mélange comme tel :*

Le caractère probant des résultats d'essais relatifs au mélange doit être démontré en tenant compte de la dose et d'autres facteurs, tels que la durée, les observations et l'analyse des systèmes d'essai de mutagénicité sur les cellules germinales.

- *Lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel : principes d'extrapolation*

Si la mutagénicité du mélange sur les cellules germinales n'a pas fait l'objet d'essais, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais réalisés avec des mélanges similaires pour caractériser valablement les dangers du mélange, ces données sont exploitées conformément aux règles d'extrapolation (cf. Annexe I - section 1.1.3 du règlement CLP).

- *Lorsqu'il existe des données sur les composants ou sur certains d'entre eux :*

Le mélange est classé comme mutagène s'il contient au moins un composant classé comme agent mutagène des catégories 1A, 1B ou 2 à une concentration supérieure ou égale à la limite de concentration générique indiquée au tableau ci-dessous pour les catégories 1A, 1B et 2 respectivement.

*Tableau II : Limites de concentration génériques déterminant la classification d'un mélange comme agent mutagène des cellules germinales*

Composants classés comme	Limites de concentration génériques qui déterminent la classification du mélange		
	Mutagène de la catégorie 1A	Mutagène de la catégorie 1B	Mutagène de la catégorie 2
Agent mutagène de la catégorie 1A	≥ 0,1 %	—	—
Agent mutagène de la catégorie 1B	—	≥ 0,1 %	—
Agent mutagène de la catégorie 2	—	—	≥ 1,0 %

**Note :**

Les limites de concentration présentées dans le tableau ci-dessus s'appliquent aux solides et aux liquides (unités poids/poids) et aux gaz (unités volume/volume).



En comparaison avec les directives n°67/548/CEE et n°1995/45/CE, le règlement CLP modifie les limites de concentration génériques qui déterminent la classification d'un mélange mutagène. Il ne fait plus de distinction entre les mélanges solides, liquides et gazeux.

- Pour les mélanges (solides ou liquides) mutagènes de catégorie 2, la limite de concentration générique est réduite de 1% à 0,1%, elle est donc plus stricte et accroît le nombre de mélanges classés dans cette catégorie.
- Pour les mélanges (solides ou liquides) mutagènes de catégorie 1A et 1B, les deux systèmes présentent les mêmes limites de concentration génériques.
- Pour les mélanges gazeux mutagènes de catégorie 1A et 1B, la limite de concentration générique est augmentée de 0,02% à 0,1%, elle est donc plus souple et réduit le nombre de mélanges classés dans cette catégorie.
- Pour les mélanges gazeux mutagènes de catégorie 2, la limite de concentration générique est réduite de 0,2% à 0,1%, elle est donc plus stricte et majore le nombre de mélanges classés dans cette catégorie.

Par conséquent, dans la plupart des cas (excepté pour les mélanges de catégorie 1A et 1B), le règlement CLP présente des limites de concentration génériques plus strictes que la directive 67/548/CEE et donc plus sécuritaires.

## II.4 Etiquetage

Tableau III : Eléments d'étiquetage pour les agents mutagènes sur les cellules germinales

Classification	Catégorie 1A ou 1B	Catégorie 2
Pictogrammes SGH		
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	H340: Peut induire des anomalies génétiques (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	H341: Susceptible d'induire des anomalies génétiques (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)
Conseil de prudence - Prévention	P201 P202 P281	P201 P202 P281
Conseil de prudence – Intervention	P308 = P313	P308 = P313
Conseil de prudence – Stockage	P405	P405
Conseil de prudence - Elimination	P501	P501

### Conseils de prudence - Prévention

P201 : Se procurer les instructions avant l'utilisation

P202 : Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité

P281 : Utiliser l'équipement de protection individuel requis

### Conseils de prudence - Intervention

P308 : EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée:

P313 : Consulter un médecin

### Conseils de prudence - Stockage



P405 : Garder sous clef

### Conseils de prudence - Elimination



P501 : Éliminer le contenu/récipient dans ...

### III. Résumé et comparaison des méthodes d'évaluation



#### III.1 Substances mutagènes de catégorie 1A

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 T - Toxique R46	 Catégorie 1A : Danger H340
<b>Critères et méthodes</b>	- Mise en évidence de mutations chez l'homme (études épidémiologiques)	- Résultats positifs mettant en évidence des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains (études épidémiologiques)

### III.2 Substances mutagènes de catégorie 1B

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 <p>T - Toxique</p> <p>R46</p>	 <p>Catégorie 1B : Danger</p> <p>H340</p>
<b>Critères et méthodes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résultats positifs d'essais de mutagénicité <i>in vivo</i> sur cellules germinales, ou, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essai de mutation d'un locus spécifique</li> <li>▪ Essai de translocation héréditaire (OCDE 485)</li> <li>▪ Essai de mutation létale dominante (OCDE 478)</li> </ul> </li> <li>- Interactions cellulaires dans les cellules germinales de mammifères <i>in vivo</i>, ou, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essais d'anomalies chromosomiques (OCDE 483)</li> <li>▪ Essais d'échanges de chromatides sœurs</li> <li>▪ Essais de synthèse non programmée de l'ADN (OCDE 486)</li> <li>▪ Essai de liaison du mutagène à l'ADN de la cellule germinale</li> <li>▪ Essai d'autres types de défauts de l'ADN</li> </ul> </li> <li>- Effets mutagènes dans les cellules somatiques de mammifères <i>in vivo</i> accompagnés d'éléments indiquant que la substance (ou un métabolite significatif) atteint les cellules germinales, ou, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essais <i>in vivo</i> en combinaison avec des méthodes de toxicocinétiques</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résultats positifs des essais <i>in vivo</i> de mutagénicité héréditaire sur les cellules germinales de mammifères, ou, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essai de mutation létale dominante chez le rongeur (OCDE 478)</li> <li>▪ Essai de translocation héréditaire chez la souris (OCDE 485)</li> <li>▪ Essai d'aberration chromosomique sur spermatogonies de mammifère (OCDE 483)</li> </ul> </li> <li>- Résultats positifs des essais <i>in vivo</i> de mutagénicité sur des cellules somatiques de mammifères, et, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse (OCDE 475)</li> <li>▪ Spot test chez la souris (OCDE 484)</li> <li>▪ Essai du micronoyau sur des érythrocytes de mammifères (OCDE 474)</li> </ul> </li> <li>Résultats positifs d'essais de génotoxicité sur cellules germinales, ou,</li> <li>- Essais montrant que la substance a des effets mutagènes sur les cellules germinales humaines sans que la transmission des ces mutations à la descendance n'ait été établie.</li> </ul>

### III.3 Substances mutagènes de catégorie 2

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 <p>Xn - Nocif R68</p>	 <p>Catégorie 2 : Attention H341</p>
<b>Critères et méthodes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résultats positifs d'essais <i>in vivo</i> de mutagénicité sur cellules somatiques, ou, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essai du micronoyau sur cellule de moelle osseuse (OCDE 474)</li> <li>▪ Analyse des métaphases de lymphocytes périphériques (OCDE 475)</li> <li>▪ Essai de taches colorées sur le pelage de souris (spot-test) (OCDE 484)</li> </ul> </li> <li>- Interaction cellulaire dans les cellules somatiques de mammifères <i>in vivo</i>, et, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essai d'échanges de chromatides sœurs</li> <li>▪ Essai de synthèse non programmée de l'ADN (OCDE 486)</li> <li>▪ Essai de liaison du mutagène à l'ADN</li> <li>▪ Essai de défauts de l'ADN</li> </ul> </li> <li>- Essais de mutagénicité <i>in vitro</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résultats positifs d'essais <i>in vivo</i> de mutagénicité sur des cellules somatiques de mammifères, ou, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifère (OCDE 475)</li> <li>▪ Spot test chez la souris (OCDE 484)</li> <li>▪ Essai du micronoyau sur des érythrocytes de mammifères (OCDE 474)</li> </ul> </li> <li>- Résultats positifs pour d'autres essais <i>in vivo</i> de génotoxicité sur des cellules somatiques, et, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essai <i>in vivo</i> de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur cellules hépatiques (OCDE 486)</li> </ul> </li> <li>Résultats positifs d'essais de mutagénicité <i>in vitro</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essai <i>in vitro</i> d'aberration chromosomique sur cellules de mammifère (OCDE 473)</li> <li>▪ Essai <i>in vitro</i> de mutation génique sur cellules de mammifère (OCDE 476)</li> <li>▪ Essais bactériens de mutation réverse (OCDE 471)</li> <li>▪ Echanges de chromatides sœurs (SCE) sur moelle osseuse de mammifères (OCDE 479)</li> </ul> </li> <li>- Analogie de relation structure-activité (QSARs) avec des agents mutagènes connus des cellules germinales</li> </ul>

Notes :

- L'évaluation des résultats des essais fait appel au jugement d'experts et la classification est fondée sur le poids respectif de toutes les données disponibles.
- Aucun exemple de mutagène de catégorie 1 (directive n°67/548/CEE) ou de catégorie 1A (règlement CLP) n'est connu à ce jour.
- Si les résultats positifs *in vitro* sont confirmés par au moins un résultat positif *in vivo*, alors les preuves sont suffisantes pour classer la substance dans la catégorie 2.
- D'autres tests *in vivo* sur cellules somatiques sont utilisables, tels que : le test des comètes et le test de mutation génique des modèles de rongeurs transgéniques en utilisant des gènes rapporteurs.
- Des méthodes d'essai développées au cours de ces dernières décennies chez la drosophile, chez diverses espèces de plantes et les champignons sont également disponibles.

## **IV. Impact potentiel du changement de classification des substances/préparations mutagènes**

### **IV.1 Modifications de la définition**

Aucune modification n'apparaît dans la définition du caractère mutagène des substances. La définition retenue dans le règlement CLP est identique à celle de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

Toutefois, le règlement CLP introduit deux définitions supplémentaires : le terme « mutagène » et « génotoxique ».

### **IV.2 Impact de la modification des critères de classification**

Le règlement CLP et la directive n°67/548/CEE possèdent trois catégories de danger pour les agents mutagènes sur les cellules germinales. Ces catégories de danger sont identiques à l'exception de leurs dénominations.

Dans le règlement CLP, la catégorie 1A remplace la catégorie 1, la catégorie 1B remplace la catégorie 2 et la catégorie 2 remplace la catégorie 3.

Les critères de classification précisés dans les deux systèmes sont identiques pour la catégorie de danger 1A.

En ce qui concerne la classification 1B, le règlement CLP propose de nouveaux essais tels que : le test des comètes, le test de mutation génique des modèles de rongeurs transgéniques en utilisant des gènes rapporteurs, des méthodes d'essai chez la drosophile, diverses espèces de plantes et les champignons. Cependant, il convient de noter que ces tests n'ont pas encore été validés par l'OCDE (excepté pour l'essai de mutation létale récessive liée au sexe chez *Drosophila melanogaster*).

Les critères de classification précisés dans les deux systèmes sont identiques pour la catégorie de danger 2. Toutefois, le règlement CLP introduit l'utilisation de données issues des relations structure-activité (QSARs).

### **IV.3 Impact des changements des méthodes d'évaluation**

Les méthodes d'évaluation de la directive n°67/548/CEE et du règlement CLP des substances mutagènes sont identiques, cependant, comme il l'a été évoqué précédemment (cf. IV.2), la réglementation CLP introduit de nouvelles méthodes d'évaluation.

## V. Exemples

Dans le règlement CLP et la directive n°67/548/CEE, pour les substances mutagènes de catégorie 1A et 1B, il y a une correspondance directe entre la phrase de risque R46 de la directive n°67/548/CEE, la mention de danger H340 et la mention d'avertissement « danger » du règlement CLP.

Pour les substances mutagènes de catégorie 2, il y a également une correspondance directe entre la phrase de risque R68 de la directive n°67/548/CEE, la mention de danger H341 et la mention d'avertissement « attention » du règlement CLP.

Le tableau suivant rassemble des exemples de substances mutagènes disponibles dans l'annexe VI du règlement CLP.

*Notre analyse est basée sur le tableau 3.1 de l'annexe VI – Classification et étiquetage harmonisé pour certaines substances dangereuses – du Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives n°67/548/CEE et n°1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.*



Tableau IV : Exemples de substances mutagènes

Produit			Class. selon le règlement CLP, Annexe VI, Tab. 3.1				Class. selon l'annexe I de la directive 67/548/CE E – Règl. CLP, Annexe VI, Tab. 3.2
			Classification		Etiquetage		
Identification chimique internationale	N° CE	N° CAS	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogramme et mentions d'avertissement	Mention de danger	
hexamethylphosphoric triamide	211-653-8	680-31-9	Carc. 1B Muta. 1B	H350 H340	GHS08 Danger	H350 H340	T R: 45-46 S: 53-45
bis(7-acetamido-2-(4-nitro-2-oxidophenylazo)-3-sulphonato-1-naphtholato) chromate(1-)	400-810-8	—	Muta. 2	H341	GHS08 Attention	H341	Xn R: 68 S: (2-)22-36/37
Trifluoroiodomethane	219-014-5	2314-97-8	Muta. 2	H341	GHS08 Attention	H341	Xn R: 68 S: (2-)36/37
reaction mass of*	417-470-1	—	Muta. 2 Skin Sens. 1	H341 H317	GHS08 GHS07 Attention	H341 H317	Xn R: 43-68 S: (2-)36/37
2,2'-((3,3',5,5'-tetramethyl-(1,1'-biphenyl)-4,4'-diyl)-bis(oxyethylene))-bis-oxirane	413-900-7	85954-11-6	Muta. 2	H341	GHS08 Attention	H341	Xn R: 68 S: (2-)22-36-37
1-ethyl-1-methylmorpholinium bromide	418-210-1	65756-41-4	Muta. 2	H341	GHS08 Attention	H341	Xn R: 68 S: (2-)36/37
1-ethyl-1-methylpyrrolidinium bromide	418-200-5	69227-51-6	Muta. 2	H341	GHS08 Attention	H341	Xn R: 68 S: (2-)36/37
5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine)-3-fluoro-2-hydroxymethyltetrahydrofuran	415-360-8	41107-56-6	Muta. 2	H341	GHS08 Attention	H341	Xn R: 68 S: (2-)22-36/37

\* : 4-allyl-2,6-bis(2,3-epoxypropyl) phenol; 4-allyl-6-[3-[6-[3-[6-[3-(4-allyl-2,6-bis(2,3- epoxypropyl)phenoxy)-2-hydroxypropyl]-4- allyl-2-(2,3-epoxypropyl)phenoxy]-2-hydroxypropyl]- 4-allyl-2-(2,3-epoxypropyl)phenoxy]- 2-hydroxypropyl]-2-(2,3-epoxypropyl) phenol; 4-allyl-6-[3-(4-allyl-2,6-bis(2,3-epoxypropyl) phenoxy)-2-hydroxypropyl]-2-(2,3-epoxypropyl) phenol; 4-allyl-6-[3-[6-[3-(4-allyl-2,6-bis(2,3-epoxypropyl) phenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-allyl- 2-(2,3-epoxypropyl)phenoxy]-2-hydroxypropyl]- 2-(2,3-epoxypropyl)phenol

## VI. Synthèse pratique

Lors du passage de la directive n°67/548/CEE au règlement CLP, les éléments suivants ont été modifiés :

Les catégories de danger du règlement CLP sont identiques à celles de la directive n°67/548/CEE à l'exception de leurs dénominations. La catégorie 1 devient la catégorie 1A, la catégorie 2 devient la catégorie 1B et enfin, la catégorie 3 devient la catégorie 2.

Dans le cas des substances mutagènes de catégorie 1B, le règlement CLP propose de nouveaux essais tels que : le test des comètes (ou Single Cell Gel Electrophoresis (SCGE)), le test de mutation génique des modèles de rongeurs transgéniques en utilisant des gènes rapporteurs, des méthodes d'essai chez la drosophile, diverses espèces de plantes et les champignons. Cependant, il convient de noter que ces tests n'ont pas encore été validés par l'OCDE (excepté pour l'essai de mutation létale récessive liée au sexe chez *Drosophila melanogaster*, OCDE 477).

Les critères de classification précisés dans les deux systèmes sont identiques pour la catégorie de danger 2. Toutefois, le règlement CLP introduit l'utilisation de données issues des relations structure-activité (QSARs).

Du fait de leur rapidité et sensibilité, les nouveaux tests introduits par la réglementation CLP permettent d'évaluer de façon précoce l'action d'une substance chimique sur les cellules germinales. Toutefois, la plupart de ces tests servent uniquement d'indicateur car ils ne sont pas encore validés par l'OCDE.

Enfin, en comparaison avec la directive n°67/548/CEE et n°1995/45/CE, le règlement CLP modifie les limites de concentration génériques qui déterminent la classification d'un mélange mutagène. Il ne fait plus de distinction entre les mélanges solides, liquides et gazeux.

Dans la plupart des cas (excepté pour les mélanges de catégorie 1A et 1B), le règlement CLP présente des limites de concentration génériques plus strictes que la directive 67/548/CEE, donc plus sécuritaires.

## ANNEXE V

### FICHE CANCEROGENICITE

Dans cette fiche, nous comparons les méthodes et critères d'évaluation introduits par le règlement CLP avec ceux utilisés jusqu'alors pour les dangers pour la santé humaine et plus précisément **la cancérogénicité**, en mettant en évidence l'impact de ce nouveau système sur la classification.

Des exemples de passage du système de classification préexistant au règlement CLP sont ensuite présentés pour quelques substances chimiques.

# I. Classification des substances cancérigènes issue de la directive 67/548/CEE (29<sup>ème</sup> ATP, adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE)

**I.1 Définitions** (cf. 3.2.7 de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances<sup>1</sup>)

En ce qui concerne la classification et l'étiquetage, les substances cancérigènes sont divisées en trois catégories :

- Catégorie 1 : Substances que l'on sait être cancérigène pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et l'apparition d'un cancer.

- Catégorie 2 : Substances devant être assimilées à des substances cancérigènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut provoquer un cancer. Cette présomption se fonde généralement sur des études appropriées à long terme sur l'animal et d'autres informations appropriées.

- Catégorie 3 : Substances préoccupantes pour l'homme en raison des effets cancérigènes possibles, mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante. Il existe des informations issues d'études adéquates chez les animaux, mais elles sont insuffisantes pour classer la substance dans la catégorie 2.

La catégorie 3 comprend deux sous-catégories :

- Catégorie 3A : Substances suffisamment étudiées, mais pour lesquelles il n'existe pas d'effets tumorigènes suffisants pour entraîner le classement en catégorie 2. Par ailleurs, des expériences complémentaires ne seraient pas susceptibles d'apporter d'autres informations pertinentes pour la classification.

- Catégorie 3B : Substances insuffisamment étudiées. Les données disponibles sont inadéquates mais sont préoccupantes pour l'homme. Cette classification est provisoire, des expériences complémentaires sont nécessaires avant de prendre la décision finale.

Les substances classées comme cancérigènes de catégorie 1 ou 2 sont caractérisées par le symbole « T ».



T - Toxique

---

<sup>1</sup> L'arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances résulte de la transposition en droit français de la directive 67/548/CEE

Les substances classées comme cancérogènes de catégorie 3 sont caractérisées par le symbole « Xn ».



Xn - Nocif

- **Critères de classification des substances cancérogènes de catégorie 1 :**

Le classement d'une substance en catégorie 1 repose sur des données épidémiologiques chez l'homme.

La phrase de risque associée est : **R45 « Peut provoquer le cancer ».**

Toutefois, pour les substances et préparations qui présentent un risque cancérogène uniquement par inhalation (poussières, vapeurs, fumées), il convient d'indiquer le risque particulier : **R49 « Peut provoquer le cancer par inhalation »**

- **Critères de classification des substances cancérogènes de catégorie 2 :**

Pour classer une substance dans la catégorie 2, il faut disposer de :

- Résultats positifs pour deux espèces animales, ou,
- Résultats positifs indiscutables pour une espèce étayés par :
  - ♦ des données sur la génotoxicité, ou,
  - ♦ des études métaboliques ou biochimiques, ou,
  - ♦ l'induction de tumeurs bénignes, ou,
  - ♦ les relations structurelles avec d'autres substances cancérogènes connues, ou,
  - ♦ des données tirées d'études épidémiologiques suggérant une association.

La phrase de risque associée est : **R45 « Peut provoquer le cancer ».**

Toutefois, pour les substances et préparations qui présentent un risque cancérogène uniquement par inhalation (poussières, vapeurs, fumées), il convient d'indiquer le risque particulier : **R49 « Peut provoquer le cancer par inhalation »**

- **Critères de classification des substances cancérogènes de catégorie 3 :**

Pour classer une substance dans la catégorie 3, il faut détenir des résultats positifs tirés d'essais montrant :

- des effets cancérogènes uniquement à très fortes doses excédant la « dose maximale tolérée »,
- l'apparition de tumeurs, surtout à fortes doses, uniquement dans des organes particuliers de certaines espèces connues pour leur prédisposition à la formation d'un nombre important de tumeurs spontanées,
- l'apparition de tumeurs, uniquement au site d'application, dans des systèmes d'essai très sensibles, si cette cible particulière n'est pas applicable à l'homme,
- l'absence de génotoxicité lors des essais à court terme *in vivo* et *in vitro*,
- l'existence d'un mécanisme secondaire d'action n'apparaissant qu'à partir d'un certain seuil,
- l'existence d'un mécanisme spécifique de l'espèce pour la formation de tumeurs, non applicable à l'homme.

La phrase de risque associée est : **R40 « Effet cancérigène suspecté – preuves insuffisantes »**.

- **Substances classées dans aucune des catégories :**

Une substance ne doit être classée cancérigène si :

- le mécanisme de formation expérimentale de tumeurs est clairement identifié, avec des éléments indiquant clairement que ce processus ne peut être extrapolé à l'homme,
- les seules données disponibles sur les tumeurs concernent des tumeurs du foie sur certaines souches de souris, sans autre indication complémentaire.

## **II. Classification des substances cancérigènes selon le règlement CLP**

### **II.1 Définitions<sup>2</sup>**

*Par «cancérigène», on entend une substance ou un mélange de substances chimiques qui induisent des cancers ou en augmentent l'incidence. Les substances qui ont provoqué des tumeurs bénignes et malignes chez des animaux au cours d'études expérimentales correctement réalisées sont aussi présumées cancérigènes ou susceptibles de l'être, sauf s'il apparaît clairement que le mécanisme de la formation des tumeurs n'est pas pertinent pour l'être humain.*

### **II.2 Critères de classification des substances**

Dans la classification pour la cancérigénicité, les substances sont réparties entre deux catégories 1 et 2, et la catégorie 1 est sous divisé en deux catégorie 1A et 1B. Ces différentes catégories sont définies ci-dessous :

- Catégorie 1A : substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré, la classification dans cette catégorie s'appuyant largement sur les données humaines.
- Catégorie 1B : substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé, la classification dans cette catégorie s'appuyant largement sur les données animales.
- Catégorie 2 : substances dont la capacité d'induire des cancers chez l'homme est suspectée.

---

<sup>2</sup> Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006, Annexe I : Prescriptions relatives à la classification et l'étiquetage des substances et mélanges dangereux, Partie 3 - Dangers pour la santé, § 3.6 : Cancérigénicité.

La classification des substances cancérigènes est réalisée en fonction des critères mentionnés dans le tableau ci-dessous :

*Tableau I : Catégories de danger pour les substances cancérigènes*

Catégories	Critères
<b>Catégorie 1A</b>	- Résultats d'études chez l'être humain faisant apparaître un lien de causalité entre l'exposition humaine à une substance et l'apparition du cancer (cancérigène avéré pour l'être humain).
<b>Catégorie 1B</b>	- Résultats d'études chez l'animal dont les résultats sont suffisamment probants pour démontrer le pouvoir cancérigène sur les animaux (cancérigène supposé pour l'être humain).
<b>Catégorie 2</b>	- Résultats provenant d'études humaines et/ou animales, mais insuffisamment convaincants pour classer la substance dans la catégorie 1A ou 1B, et tient compte de la force probante des données et d'autres considérations.

La classification d'une substance comme cancérigène s'effectue en deux phases connexes : - l'évaluation de la force probante des données, et,  
- l'examen de toutes les autres informations utiles en vue de classer dans différentes catégories de danger les substances ayant des propriétés cancérigènes pour l'être humain.

- **Evaluation de la force probante des données :**

- ♦ Pour l'être humain :

- ❖ Preuves :

- Lien de causalité entre l'exposition à l'agent et des cancers humains lors d'études dans lesquelles, le hasard, les biais et les facteurs de confusion ont pu être exclus avec un degré de confiance raisonnable.

- ❖ Indications (insuffisant pour l'établissement d'une relation de causalité) :  
Corrélation positive entre l'exposition à l'agent et les cancers, telle que l'interprétation causale est considérée comme crédible, sans que le hasard, les biais et les facteurs de confusion ne puissent cependant être exclus avec un degré de confiance raisonnable.

- ♦ Chez les animaux :

- ❖ Preuves :

- Lien de causalité entre la substance et une incidence accrue des néoplasmes malins ou d'une combinaison donnée de néoplasmes bénins et de néoplasmes malins dans au moins deux espèces animales ou au moins deux études indépendantes sur une espèce effectuées à des périodes différentes ou dans des laboratoires différents ou selon des protocoles différents, ou,

- Incidence accrue de tumeurs chez les deux sexes d'une même espèce dans une étude correctement réalisée, de préférence selon les bonnes pratiques de laboratoire, ou,

- Une seule étude menée sur une seule espèce et un seul sexe si des néoplasmes malins apparaissent à un degré inhabituel en ce qui concerne

l'incidence, le site, le type de tumeur ou l'âge d'apparition, ou encore lorsque des tumeurs sont constatées en grand nombre sur de multiples sites;

❖ Indications (insuffisant pour l'établissement d'une relation de causalité) :

- Les données sont trop limitées pour permettre une évaluation définitive, ou,
- Les éléments attestant la cancérogénicité proviennent d'une seule expérimentation, ou,
- Des questions se posent encore au sujet de la pertinence de la conception, de la réalisation ou de l'interprétation des études, ou,
- L'agent n'accroît que l'incidence des néoplasmes bénins ou que des lésions dont le potentiel néoplasique est incertain, ou,
- Les éléments attestant la cancérogénicité proviennent uniquement d'études qui démontrent seulement une activité promotrice dans un nombre restreint de tissus ou d'organes.

• **Examens des facteurs pouvant influencer la probabilité globale qu'une substance représente un effet cancérogène chez l'être humain :**

- le type de tumeur et l'incidence d'apparition spontanée
- les effets sur des sites multiples
- l'évolution des lésions vers la malignité
- la réduction de la latence tumorale
- 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 dont la cancérogénicité est bien avérée
- 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 d'une toxicité excessive aux doses d'essai qui peut conduire à une interprétation erronée des résultats
- le mode d'action de la substance et sa pertinence pour l'être humain
- la mutagénicité, il est établi que les phénomènes génétiques jouent un rôle central dans le processus général de développement du cancer. Dans certains cas où aucune donnée sur la cancérogénicité n'est disponible et où seuls des essais *in vivo* et *in vitro* de mutagénicité sont disponibles, une classification de catégorie 2 peut être envisagée lorsque tous les facteurs (tels que le type et la qualité des données de mutagénicité, ou la relation structure-activité) ont été considérés.

Ces facteurs peuvent accroître ou réduire les raisons de craindre un effet cancérogène 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'eux.

**Notes :**

- L'évaluation des résultats des essais fait appel au jugement d'experts et la classification est fondée sur le poids respectif de toutes les données disponibles.
- Dans certaines circonstances, une classification en fonction de la voie d'exposition peut être justifiée, s'il peut être prouvé formellement qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger.
- Une substance dont la cancérogénicité n'a pas fait l'objet d'essais peut, dans certains cas, être classée dans la catégorie 1A, 1B ou 2, sur la base de données faisant état de tumeurs provoquées par un analogue de structure, et largement étayées par d'autres éléments importants, telles que la formation de métabolites communs significatifs, par exemple ceux des colorants benzoïques.



• Il est important que toutes les connaissances disponibles 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 lors de la classification.

## II.3 Critères de classification des mélanges

- *Lorsqu'il existe des données sur le mélange comme tel :*

La classification des mélanges se fonde sur les données d'essais disponibles sur les différents composants du mélange, en appliquant des limites de concentration des composants classés comme agents cancérogènes.

Le caractère probant des résultats d'essais relatifs au mélange doit être démontré en tenant compte de la dose et d'autres facteurs, tels que la durée, les observations et l'analyse des systèmes d'essai portant sur la cancérogénicité.

- *Lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel : principes d'extrapolation*

Si la cancérogénicité du mélange n'a pas fait l'objet d'essais, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais réalisés avec des mélanges similaires pour caractériser valablement les dangers du mélange, ces données sont exploitées conformément aux règles d'extrapolation applicables (cf. Annexe I - section 1.1.3 du règlement CLP).

- *Lorsqu'il existe des données sur les composants ou sur certains d'entre eux :*

Le mélange est classé comme cancérogène s'il contient au moins un composant classé comme agent cancérogène des catégories 1A, 1B ou 2 à une concentration égale ou supérieure à la limite de concentration générique indiquée au tableau ci-dessous pour la catégorie 1A, la catégorie 1B et la catégorie 2 respectivement.

*Tableau II : Limites de concentration génériques déterminant la classification d'un mélange comme agent cancérogène*

Composants classés comme	Limites de concentration génériques qui déterminent la classification du mélange		
	Agent cancérogène de la catégorie 1A	Agent cancérogène de la catégorie 1B	Agent cancérogène de la catégorie 2
Agent cancérogène de la catégorie 1A	≥ 0,1 %	—	—
Agent cancérogène de la catégorie 1B	—	≥ 0,1 %	—
Agent cancérogène de la catégorie 2	—	—	≥ 1,0 % *

**Note :**

Les limites de concentration présentées dans le tableau ci-dessus s'appliquent aux solides et aux liquides (unités poids/poids) et aux gaz (unités volume/volume).

\* Si un agent cancérogène de la catégorie 2 est présent dans le mélange en tant que composant à une concentration ≥ 0,1 %, une fiche de données de sécurité est délivrée sur demande pour le mélange.

En ce qui concerne les mélanges solides et liquides, le règlement CLP présente les mêmes limites de concentrations génériques que les directives n°67/548/CEE et n°1995/45/CE. Cependant, le règlement CLP ne faisant plus de distinction entre les mélanges solides, liquides et gazeux, les limites de concentrations génériques d'un mélange gazeux sont modifiées.



Pour un mélange gazeux cancérigène de catégorie 1A et 1B, la limite de concentration générique est augmentée de 0,02% à 0,1%.

Pour un mélange gazeux cancérigène de catégorie 2, la limite de concentration générique est augmentée de 0,2% à 1%.

Dans ces deux situations, les limites de concentrations génériques sont donc plus hautes et limitent le nombre de mélanges classés dans ces catégories.

## II.4 Etiquetage

Tableau III : Eléments d'étiquetage pour la cancérigénicité

Classification	Catégorie 1A ou 1B	Catégorie 2
Pictogrammes SGH		
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	H350: Peut provoquer le cancer (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger), ou, H350i : Peut provoquer le cancer par inhalation	H351: Susceptible de provoquer le cancer (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)
Conseil de prudence - Prévention	P201 P202 P281	P201 P202 P281
Conseil de prudence – Intervention	P308 = P313	P308 = P313
Conseil de prudence – Stockage	P405	P405
Conseil de prudence - Elimination	P501	P501

### Conseils de prudence - Prévention

P201 : Se procurer les instructions avant l'utilisation

P202 : Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité

P281 : Utiliser l'équipement de protection individuel requis

### Conseils de prudence - Intervention

P308 : EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée :

P313 : Consulter un médecin

### Conseils de prudence - Stockage

P405 : Garder sous clef



### Conseils de prudence - Elimination

P501 : Éliminer le contenu/réceptacle dans ...



**Note** : Sur l'emballage des substances classées cancérigènes de catégorie 1A ou de catégorie 1B, ou de mélanges contenant de telles substances, doit être apposé de façon visible, lisible et indélébile la mention suivante: « Réservé aux utilisateurs professionnels ». (REACH, annexe XVII, point 28).

### III. Résumé et comparaison des méthodes d'évaluation



#### III.1 Substances cancérogènes de catégorie 1A

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 T - Toxique R45 (ou R49 si inhalation)	 Catégorie 1A : Danger H350 (ou H350i si inhalation)
<b>Critères et méthodes</b>	- Résultats positifs issus de données épidémiologiques	- Résultats d'études chez l'être humain faisant apparaître un lien de causalité entre l'exposition humaine à une substance et l'apparition du cancer

### III.2 Substances cancérigènes de catégorie 1B

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 <p>T - Toxique</p> <p>R45 (ou R49 si inhalation)</p>	 <p>Catégorie 1B : Danger</p> <p>H350 (ou H350i si inhalation)</p>
<b>Critères et méthodes</b>	<p>- Résultats positifs pour deux espèces animales, ou,</p> <p>- Résultats positifs indiscutables pour une espèce étayés par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ des données sur la génotoxicité, ou,</li> <li>♦ des études métaboliques ou biochimiques, ou,</li> <li>♦ l'induction de tumeurs bénignes, ou,</li> <li>♦ des relations structurelles avec d'autres substances cancérigènes connues, ou,</li> <li>♦ des données tirées d'études épidémiologiques suggérant une association</li> </ul>	<p>- Résultats d'études chez l'animal dont les résultats sont suffisamment probants pour démontrer le pouvoir cancérigène sur les animaux.</p> <p>Ces résultats peuvent être issus de deux ou de plusieurs études indépendantes à partir d'une seule espèce (effectuées à des périodes différentes ou dans des laboratoires différents ou selon des protocoles différents), ou, d'une étude réalisée sur deux espèces animales, ou,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation accrue de l'incidence des tumeurs chez les deux sexes d'une seule espèce dans une étude bien menée (idéalement effectuée selon les BPL), ou,</li> <li>- Etude menée sur une seule espèce et seul sexe montrant une incidence, un site, un type de tumeur ou un âge d'apparition présentant un degré inhabituel, ou,</li> <li>- Etude menée sur une seule espèce et seul sexe montrant l'apparition de tumeurs en grand nombre et sur de multiples sites.</li> </ul> <p>Certaines informations sur le potentiel cancérigène peuvent être déduites à partir de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'analyse de la relation structure-activité (QSAR et/ou extrapolation à partir de substances structurellement similaires),</li> <li>- d'études de mutagénicité <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> sur les cellules germinales et somatiques,</li> <li>- d'études de transformation cellulaire <i>in vitro</i>, ou,</li> <li>- de tests de la communication intercellulaire gap jonctionnelle (GJIC).</li> </ul>

### III.3 Substances cancérigènes de catégorie 2

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 <p>Xn - Nocif R40</p>	 <p>Catégorie 2 : Attention H351</p>
<b>Critères et méthodes</b>	<p>Résultats positifs tirés d'essais montrant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ des effets cancérigènes uniquement à très fortes doses excédant la «dose maximale tolérée»,</li> <li>♦ l'apparition de tumeurs, surtout à fortes doses, uniquement dans des organes particuliers de certaines espèces connues pour leur prédisposition à la formation d'un nombre important de tumeurs spontanées,</li> <li>♦ l'apparition de tumeurs, uniquement au site d'application, dans des systèmes d'essai très sensibles, si cette cible particulière n'est pas applicable à l'homme,</li> <li>♦ l'absence de génotoxicité lors des essais à court terme <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>,</li> <li>♦ l'existence d'un mécanisme secondaire d'action n'apparaissant qu'à partir d'un certain seuil,</li> <li>♦ l'existence d'un mécanisme spécifique de l'espèce pour la formation de tumeurs, non applicable à l'homme.</li> </ul>	<p>Résultats provenant d'études humaines et/ou animales, mais insuffisamment convaincants pour classer la substance dans la catégorie 1A ou 1B :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données sont trop limitées pour permettre une évaluation définitive, ou,</li> <li>- les éléments attestant la cancérigénicité proviennent d'une seule expérimentation, ou,</li> <li>- des questions se posent encore au sujet de la pertinence de la conception, de la réalisation ou de l'interprétation des études, ou,</li> <li>- la substance testée n'accroît que l'incidence des néoplasmes bénins ou que des lésions dont le potentiel néoplasique est incertain, ou,</li> <li>- les éléments attestant la cancérigénicité proviennent uniquement d'études qui démontrent seulement une activité promotrice dans un nombre restreint de tissus ou d'organes.</li> </ul>

Notes :

- L'évaluation des résultats des essais fait appel au jugement d'experts et la classification est fondée sur le poids respectif de toutes les données disponibles.
- Une substance ne doit être classée dans aucune des catégories si : le mécanisme de formation expérimentale de tumeurs est clairement identifié, avec des éléments indiquant clairement que ce processus ne peut être extrapolé à l'homme, ou si les seules données disponibles sur les tumeurs concernent des tumeurs du foie sur certaines souches de souris, sans autre indication complémentaire.
- Il faut accorder une attention particulière aux cas pour lesquels les seules données disponibles sur les tumeurs concernent l'apparition de néoplasmes sur des sites et des souches où il est bien connu qu'ils apparaissent spontanément avec une incidence élevée.

## **IV. Impact potentiel du changement de classification des substances/préparations cancérigènes**

### **IV.1 Modifications de la définition**

Aucune modification n'apparaît dans la définition du caractère cancérigène des substances. La définition retenue dans le règlement CLP est identique à celle de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

### **IV.2 Impact de la modification des critères de classification**

Le règlement CLP et la directive n°67/548/CEE possèdent trois catégories de danger pour les agents cancérigènes. Ces catégories de danger sont identiques à l'exception de leurs dénominations.

Dans le règlement CLP, la catégorie 1A remplace la catégorie 1, la catégorie 1B remplace la catégorie 2 et la catégorie 2 remplace la catégorie 3.

Il existe quelques situations où la traduction directe de la directive n°67/548/CEE au règlement CLP peut conduire à des résultats différents, cependant, ces situations sont très rares.

Les différences dans l'application des critères CLP concernent les preuves suffisantes (Carc. 1B) pour la cancérigénicité chez l'animal. Elles peuvent désormais être issues de deux ou de plusieurs études indépendantes à partir d'une seule espèce, effectuées à des moments différents ou dans des laboratoires différents ou avec des protocoles différents. De plus, elles peuvent également correspondre à l'augmentation de l'incidence des tumeurs chez les deux sexes d'une seule espèce dans une étude bien menée (idéalement effectuée selon les BPL).

D'autre part, les substances cancérigènes peuvent être identifiées à partir des études épidémiologiques, d'expérimentation animale et / ou d'autres moyens appropriés, tels que l'analyse de la relation structure-activité ((QSAR) et/ou l'extrapolation à partir de substances structurellement similaires (par référence croisée)). En outre, certaines informations sur le potentiel cancérigène peuvent être déduites d'études de mutagénicité *in vivo* et *in vitro* sur les cellules germinales et somatiques, de transformation cellulaire *in vitro*, et de tests de la communication intercellulaire gap jonctionnelle (GJIC).

Dans le règlement CLP, la classification d'une substance dans une catégorie de danger nécessite l'examen de facteurs pouvant influencer la probabilité globale qu'une substance représente un effet cancérigène chez l'être humain (cf.II.2). Le

ponds relatif attribué à chaque facteur dépend de la quantité et de la cohérence des résultats qui se rapportent à chacun d'eux.

### **IV.3 Impact des changements des méthodes d'évaluation**

Les méthodes d'évaluation de la directive n°67/548/ CEE et du règlement CLP des substances cancérigènes présentent les mêmes essais.

A noter que, la ligne directrice initiale sur les études de cancérogenèse (OCDE 451) adoptée en 1981 a été révisée et adoptée par l'OCDE le 7 septembre 2009. Sa révision a été jugée nécessaire afin de tenir compte des évolutions récentes dans le domaine du bien-être animal, des nouvelles exigences réglementaires, et pour fournir des précisions concernant le choix des doses.

Il est présenté ci-dessous les principales modifications de la ligne directrice 451 révisée :

- Possibilité de réaliser l'étude de cancérogenèse à partir d'une seule espèce animale à condition que les essais soient effectués à des périodes différentes ou dans des laboratoires différents ou selon des protocoles différents. De plus, le choix des espèces animales a été réduit, bien que le rat reste toujours l'espèce préférée.

- L'administration de la substance commence dès que possible après le sevrage et l'acclimatation, et de préférence avant l'âge de 8 semaines (et non pas de 6 semaines).

- Modification du choix des doses :

Le niveau de dose le plus élevé est choisi de manière à permettre d'identifier les principaux organes cibles et les effets toxiques de la substance tout en évitant la souffrance, une toxicité sévère ou une forte morbidité ou létalité chez les animaux testés.

Les niveaux de dose le plus bas et intermédiaires ne sont pas clairement définis comme auparavant. Ils sont choisis de manière à pouvoir établir une relation dose-réponse et selon le mode d'action de la substance à tester. Les intervalles entre les doses dépendent des caractéristiques de la substance d'essai, mais des intervalles correspondant à un facteur 2 ou 4 sont souvent les plus appropriés, et l'inclusion d'un quatrième groupe d'essai est souvent préférable à la fixation de très grands intervalles (correspondant par exemple à un facteur de plus de 6 à 10) entre les doses.

- Modification des conditions d'administration :

Pour la voie orale, le gavage est désormais possible. Il est normalement choisi que pour les substances pour lesquelles cette voie et ce mode d'administration correspondent à une voie d'exposition potentielle raisonnable chez l'homme.

Pour la voie cutanée, les durées et fréquences d'exposition ont été précisées. Les animaux doivent être exposés au moins 6 heures par jour, 7 jours par semaine et pendant 24 mois.

Pour l'administration par inhalation, la fréquence d'exposition est différente, elle passe de 5 jours par semaine à 7 jours par semaine. De plus, l'administration de façon continue (de 22 à 24 heures par jour) est supprimée car elle n'est pas assez fiable et entraîne de nombreuses difficultés techniques.

- La consommation de nourriture et l'efficacité alimentaire sont mesurées au moins une fois par semaine pendant les 13 premières semaines, puis au moins une fois par mois (et non pas, au moins une fois tous les 3 mois).

- Le nombre d'organes et de tissus nécessaire pour réaliser l'analyse macroscopique est désormais plus important et leur description plus détaillée.

Dans le cas d'organes allant par paire, dorénavant les deux organes sont étudiés.

De la même manière, la ligne directrice initiale sur les études combinées de toxicité chronique et de cancérogenèse (OCDE 453) a été révisée et adoptée par l'OCDE le 7 septembre 2009. Les principales modifications de révision de cette ligne directrice sont du même type que celles évoquées précédemment pour la ligne directrice OCDE 451.

## V. Exemples

Dans le règlement CLP et la directive n°67/548/CEE, pour les substances cancérogènes de catégorie 1A et 1B, il y a une correspondance directe entre la phrase de risque R45 et R49 de la directive n°67/548/CEE, la mention de danger H350 et H350i et la mention d'avertissement « danger » du règlement CLP.

Pour les substances cancérogènes de catégorie 2, il y a également une correspondance directe entre la phrase de risque R40 de la directive n°67/548/CEE, la mention de danger H351 et la mention d'avertissement « attention » du règlement CLP.

Le tableau suivant rassemble des exemples de substances cancérogènes disponibles dans l'annexe VI du règlement CLP.

*Notre analyse est basée sur le tableau 3.1 de l'annexe VI – Classification et étiquetage harmonisé pour certaines substances dangereuses – du Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives n°67/548/CEE et n°1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.*



Tableau IV : Exemples de substances cancérogènes

Produit			Class. selon le règlement CLP, Annexe VI, Tab. 3.1				Class. selon l'annexe I de la directive 67/548/CEE – Règl. CLP, Annexe VI, Tab. 3.2
			Classification		Etiquetage		
Identification chimique internationale	N°CE	N°CAS	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogramme et mentions d'avertissement	Mention de danger	
antu (ISO)	201-706-3	86-88-4	Acute Tox. 2 Carc. 2	H300 H351	GHS06 GHS08 Danger	H300 H351	T+ R: 28-40 S: (1/2-)25-36/37-45
diazomethane	206-382-7	334-88-3	Carc. 1B	H350	GHS08 Danger	H350	T R: 45 S: 53-45
hexamethylphosphoric triamide	211-653-8	680-31-9	Carc. 1B Muta. 1B	H350 H340	GHS08 Danger	H350 H340	T R: 45-46 S: 53-45
Nickel	231-111-4	7440-02-0	Carc. 2 Skin Sens. 1	H351 H317	GHS08 GHS07 Attention	H351 H317	Xn R: 40-43 S: (2-)22-36
antimony trioxide	215-175-0	1309-64-4	Carc. 2	H351	GHS08 Attention	H351	Xn R: 40 S: (2-)22-36/37
dichloromethane	200-838-9	75-09-2	Carc. 2	H351	GHS08 Attention	H351	Xn R: 40 S: (2-)23-24/25-36/37
Tetrachloroethylene	204-825-9	127-18-4	Carc. 2 Aquatic Chronic 2	H351 H411	GHS08 GHS09 Attention	H351 H411	Xn; N R: 40-51/53 S: (2-)23-36/37-61
urethane (INN)	200-123-1	51-79-6	Carc. 1B	H350	GHS08 Danger	H350	T R: 45 S: 53-45
5-nitroacenaphthene	210-025-0	602-87-9	Carc. 1B	H350	GHS08 Danger	H350	T R: 45 S: 53-45
6 biphenyl-4-ylamine; xenylamine	202-177-1	92-67-1	Carc. 1A Acute Tox. 4	H350 H302	GHS08 GHS07 Danger	H350 H302	T R: 45-22 S: 53-45
2,2'-(nitrosoimino)bisethanol	214-237-4	1116-54-7	Carc. 1B	H350	GHS08 Danger	H350	T R: 45 S: 53-45
Acetamide	200-473-5	60-35-5	Carc. 2	H351	GHS08 Danger	H351	Xn R: 40 S: (2-)36/37
dinickel trioxide	215-217-8	1314-06-3	Carc. 1Ai Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 4	H350i H317 H413	GHS08 GHS07 Danger	H350i H317 H413	T R: 49-43-53 S: 53-45-61
Refractory Ceramic Fibres	—	—	Carc. 1B Skin Irrit. 2	H350i H315	GHS08 GHS07 Danger	H350i H315	T R: 49-38 S: 53-45

## VI. Synthèse pratique

Le règlement CLP et la directive n°67/548/CEE possèdent trois catégories de danger pour les agents cancérigènes. Ces catégories de danger sont identiques à l'exception de leurs dénominations.

Dans le règlement CLP, la catégorie 1A remplace la catégorie 1, la catégorie 1B remplace la catégorie 2 et la catégorie 2 remplace la catégorie 3.

Il existe quelques situations où la traduction directe de la directive n°67/548/CEE au règlement CLP peut conduire à des résultats différents (cf. IV.2), cependant, ces situations sont très rares.

Lors du passage de la directive n°67/548/CEE au règlement CLP, les éléments suivants ont été modifiés :

- les études de cancérogenèse peuvent désormais être issues de deux ou de plusieurs études indépendantes à partir d'une seule espèce, (effectuées à des moments différents ou dans des laboratoires différents ou avec des protocoles différents).
- les substances cancérigènes peuvent être identifiées à partir des études épidémiologiques, d'expérimentation animale et/ou d'autres moyens appropriés, tels que l'analyse de la relation structure-activité. D'autre part, les études de mutagénicité *in vivo* et *in vitro* sur les cellules germinales et somatiques, de transformation cellulaire *in vitro*, et les tests de la communication intercellulaire gap jonctionnelle (GJIC) permettent de déduire certaines informations sur le potentiel cancérigène.
- la classification d'une substance dans une catégorie de danger nécessite l'examen de facteurs (cf. II.2) pouvant influencer la probabilité globale qu'une substance représente un effet cancérigène chez l'être humain.

Certains éléments des méthodes d'évaluation et des critères des substances cancérigènes sont modifiés lors du passage de la directive n°67/548/CEE au règlement CLP (cf. IV.3). Les lignes directrices initiales sur les études de cancérogenèse (OCDE 451) ainsi que sur les études combinées de toxicité chronique et de cancérogenèse (OCDE 453) adoptées en 1981 ont été révisées et adoptées par l'OCDE le 7 septembre 2009. Leurs révisions tiennent compte des évolutions récentes dans le domaine du bien-être animal, des nouvelles exigences réglementaires, et permettent de fournir des précisions concernant le choix des doses et les conditions dans lesquelles sont réalisées les essais.

En ce qui concerne les mélanges solides et liquides, le règlement CLP présente les mêmes limites de concentrations génériques que les directives n°67/548/CEE et n°1995/45/CE.

Cependant, le règlement CLP ne faisant plus de distinction entre les mélanges solides, liquides et gazeux, les limites de concentrations génériques d'un mélange gazeux sont modifiées.

Pour un mélange gazeux cancérigène de catégorie 1A et 1B, la limite de concentration générique est augmentée de 0,02% à 0,1%.

Pour un mélange gazeux cancérigène de catégorie 2, la limite de concentration générique est augmentée de 0,2% à 1%.

Dans ces deux situations, les limites de concentration génériques sont donc plus hautes et limitent le nombre de mélanges classés dans ces catégories.

## ANNEXE VI

### FICHE TOXICITE AIGUE

Dans cette fiche, nous comparons les méthodes et critères d'évaluation introduits par le règlement CLP avec ceux utilisés jusqu'alors pour les dangers pour la santé humaine et plus précisément **la toxicité aiguë**, en mettant en évidence l'impact de ce nouveau système sur la classification.

Des exemples de passage du système de classification préexistant au règlement CLP sont ensuite présentés pour quelques substances chimiques.

# I. Classification des substances pour la toxicité aiguë, issue de la directive 67/548/CEE (29<sup>ème</sup> ATP, adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE)

**I.1 Définitions** (cf. 3.2.7 de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances<sup>1</sup>)

En ce qui concerne la classification et l'étiquetage pour la toxicité aiguë, les substances sont divisées en trois catégories :

- Très toxiques : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée en très petites quantités, entraînent la mort ou nuisent à la santé de manière aiguë ou chronique.

Elles sont caractérisées par le symbole «T +» et l'indication de danger «très toxique».



T+ - Très toxique

- Toxiques : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée en petites quantités, entraînent la mort ou nuisent à la santé de manière aiguë ou chronique.

Elles sont caractérisées par le symbole «T» et l'indication «toxique».



T - Toxique

- Nocives : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent entraîner la mort ou nuire à la santé de manière aiguë ou chronique.

Elles sont caractérisées par le symbole «Xn» et l'indication de danger «nocif».



Xn - Nocif

## I.2 Critères de classification

La toxicité aiguë par voie orale de la substance ou de la préparation mise sur le marché peut être établie :

- par une méthode permettant d'évaluer la valeur DL<sub>50</sub>, ou,

---

<sup>1</sup> L'arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances résulte de la transposition en droit français de la directive 67/548/CEE

- en déterminant la dose discriminante (méthode de la dose fixée), ou,
- en déterminant la gamme de valeurs d'exposition susceptibles d'entraîner une létalité (méthode de la classe de toxicité aiguë).

La dose discriminante est la dose qui entraîne une toxicité manifeste mais pas de mortalité et doit être une des quatre doses suivantes : 5, 50, 500 ou 2000 mg/kg de poids corporel.

Le concept de «toxicité manifeste» s'emploie pour désigner les effets toxiques, après exposition à la substance testée, dont la sévérité est telle que l'exposition à la dose immédiatement supérieure entraînerait probablement la mort.

- **Phrases de risque et critères de classification des substances très toxiques :**

<b>R28 « Très toxique en cas d'ingestion »</b>	Voie orale (chez le rat) : - DL <sub>50</sub> < 25 mg/kg - survie inférieure à 100 % à 5 mg/kg (OCDE 420) - mortalité élevée aux doses < 25 mg/kg (OCDE 423)
<b>R27 « Très toxique par contact avec la peau »</b>	Voie cutanée (chez le rat ou lapin) : DL <sub>50</sub> < 50 mg/kg
<b>R26 « Très toxique par inhalation »</b>	Inhalation d'aérosols/particules (chez le rat) : CL <sub>50</sub> < 0,25 mg/l/4 heures

- **Phrases de risque et critères de classification des substances toxiques :**

<b>R25 « Toxique en cas d'ingestion »</b>	Voie orale (chez le rat) : - 25 < DL <sub>50</sub> < 200 mg/kg - survie égale à 100 %, mais toxicité manifeste à une dose discriminante de 5 mg/kg - mortalité élevée à partir de 25 mg/kg et jusqu'à 200 mg/kg (OCDE 423)
<b>R24 « Toxique par contact avec la peau »</b>	Voie cutanée (chez le rat ou le lapin) : 50 < DL <sub>50</sub> < 400 mg/kg
<b>R23 « Toxique par inhalation »</b>	Inhalation d'aérosols/particules (chez le rat) : 0,25 < CL <sub>50</sub> < 1 mg/l/4 heures  Inhalation de gaz/vapeurs (chez le rat) : 0,5 < CL <sub>50</sub> < 2 mg/l/4 heures
<b>R39 « Danger d'effets irréversibles très graves »</b>	Preuves très nettes de ce que des dommages irréversibles, peuvent être provoqués par une seule exposition par une voie adéquate.  Pour indiquer le mode d'administration/exposition, on utilisera une des phrases combinées suivantes: R39/23, R39/24, R39/25, R39/23/24, R39/23/25, R39/24/25, R39/23/24/25.
<b>R48 « Risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée »</b>	Des lésions graves (troubles fonctionnels ou modifications morphologiques ayant une importance toxicologique) peuvent résulter d'une exposition répétée ou prolongée, par une voie adéquate.  Pour indiquer le mode d'administration/exposition, on utilisera une des phrases combinées suivantes: R48/23, R48/24, R48/25, R48/23/24, R48/23/25, R48/24/25, R48/23/24/25.

• **Phrases de risque et critères de classification des substances nocives :**

<b>R22 « Nocif en cas d'ingestion »</b>	Voie orale (chez le rat) : - 200 < DL <sub>50</sub> < 2 000 mg/kg - survie égale à 100 %, mais toxicité manifeste, à une dose discriminante de 50 mg/kg - survie inférieure à 100 % à 500 mg/kg (OCDE 420) - mortalité élevée à partir de 200 mg/kg et jusqu'à 2000 mg/kg (OCDE 423)
<b>R21 « Nocif par contact avec la peau »</b>	Voie cutanée (chez le rat ou le lapin) : 400 < DL <sub>50</sub> < 2 000 mg/kg
<b>R20 « Nocif par inhalation »</b>	Inhalation d'aérosols/particules (chez le rat) : 1 < CL <sub>50</sub> < 5 mg/l/4 heures  Inhalation de gaz/vapeurs (chez le rat) : 2 < CL <sub>50</sub> < 20 mg/l/4 heures
<b>R65 « Nocif: peut provoquer une atteinte des poumons en cas d'ingestion »</b>	Les substances et préparations liquides présentant, pour l'homme, un danger en cas d'aspiration en raison de leur faible viscosité.
<b>R68 « Possibilité d'effets irréversibles »</b>	Preuves très nettes de ce que des dommages irréversibles, peuvent être provoqués par une seule exposition par une voie adéquate.  Pour indiquer le mode d'administration/exposition, on utilisera une des phrases combinées suivantes: R68/20, R68/21, R68/22, R68/20/21, R68/20/22, R68/21/22, R68/20/21/22.
<b>R48 « Risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée »</b>	Des lésions graves (troubles fonctionnels ou modifications morphologiques caractérisés ayant une importance toxicologique) peuvent résulter d'une exposition répétée ou prolongée, par une voie adéquate.  Pour indiquer le mode d'administration/exposition, on utilisera une des phrases combinées suivantes: R48/20, R48/21, R48/22, R48/20/21, R48/20/22, R48/21/22, R48/20/21/22.

**Note :** Le terme «aérosol» est couramment utilisé désigner pour les «poussières et brouillards».

## **II. Classification des substances pour la toxicité aiguë selon le règlement CLP**

### **II.1 Définitions<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006, Annexe I : Prescriptions relatives à la classification et l'étiquetage des substances et mélanges dangereux, Partie 3 - Dangers pour la santé, § 3.1 : Toxicité aiguë.

La classe de danger «Toxicité aiguë» est différenciée en :

- toxicité aiguë par voie orale,
- toxicité aiguë par voie cutanée,
- toxicité aiguë par inhalation.

## II.2 Critères de classification des substances

Les méthodes d'évaluation de la directive n°67/548/CEE et du règlement CLP des substances entraînant une toxicité aiguë présentent des essais pour la voie orale, cutanée et respiratoire.

Pour la voie orale, les lignes directrices pour la toxicité aiguë sont au nombre de trois et sont différentes selon la méthode utilisée.

La ligne directrice OCDE 420 utilise la méthode de la dose prédéterminée et la ligne directrice OCDE 423, la méthode de la classe de toxicité aiguë. Ces deux dernières ont été adoptées en 2001.

La méthode de l'ajustement des doses (OCDE 425) a été adoptée en 2008.

Pour la voie cutanée, la ligne directrice pour la toxicité aiguë (OCDE 402) a été adoptée en 1987.

Pour la voie respiratoire, les méthodes d'évaluations sont les suivantes :

la ligne directrice pour la toxicité aiguë par inhalation (OCDE 403) et la méthode par classe de toxicité aiguë (OCDE 436) qui ont été adoptées le 7 septembre 2009.

Dans la classification pour la toxicité aiguë, les substances peuvent être classées dans une des quatre catégories de toxicité aiguë par voie orale ou cutanée, ou par inhalation selon des critères chiffrés, comme le montre le tableau ci-dessous.

Les valeurs de toxicité aiguë sont exprimées en valeurs de DL<sub>50</sub> (orale, cutanée) ou CL<sub>50</sub> (inhalation) ou en estimations de la toxicité aiguë (ETA).

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

Voie d'exposition	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
Orale (mg/kg de poids corporel)	ETA ≤ 5	5 < ETA ≤ 50	50 < ETA ≤ 300	300 < ETA ≤ 2000
Cutanée (mg/kg de poids corporel)	ETA ≤ 50	50 < ETA ≤ 200	200 < ETA ≤ 1000	1000 < ETA ≤ 2000
Gaz (ppmV <sup>3</sup> )	ETA ≤ 100	100 < ETA ≤ 500	500 < ETA ≤ 2500	2500 < ETA ≤ 20000
Vapeurs (mg/l)	ETA ≤ 0,5	0,5 < ETA ≤ 2,0	2,0 < ETA ≤ 10,0	10,0 < ETA ≤ 20,0
Poussières et brouillards (mg/l)	ETA ≤ 0,05	0,05 < ETA ≤ 0,5	0,5 < ETA ≤ 1,0	1,0 < ETA ≤ 5,0

<sup>3</sup> La concentration des gaz est exprimée en parties par million de volume (ppmV)

L'estimation de la toxicité aiguë (ETA) pour la classification d'une substance ou d'un composant d'un mélange est dérivée en utilisant :

- la DL<sub>50</sub> ou CL<sub>50</sub> (déterminées à partir de la relation dose-réponse), si ces données sont disponibles, ou,
- la valeur de conversion appropriée, tirée du tableau III, qui se rapporte aux résultats d'un essai donnant une gamme d'estimations, ou,
- la valeur de conversion appropriée, tirée du tableau III, qui se rapporte à une catégorie de classification.

Les limites de concentrations génériques pour la toxicité par inhalation sont basées sur une exposition de quatre heures. Il est possible de convertir les données obtenues avec une exposition d'une durée d'une heure en les divisant par deux pour les gaz et vapeurs et par quatre pour les poussières et brouillards.

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

- poussières : particules solides d'une substance ou d'un mélange en suspension dans un gaz (généralement l'air),
- brouillard : gouttelettes liquides d'une substance ou d'un mélange en suspension dans un gaz (généralement l'air),
- vapeur : forme gazeuse d'une substance ou d'un mélange, libérée à partir de son état liquide ou solide.

La formation de poussières résulte généralement d'un processus mécanique. La formation de brouillard résulte en général de la condensation de vapeurs sursaturées ou du cisaillement physique des liquides.

### II.3 Critères de classification des mélanges

Dans la classification des mélanges pour la toxicité aiguë, chaque voie d'exposition pertinente est prise en considération, mais une seule voie est nécessaire lorsque celle-ci est suivie (par estimation ou par essai) pour tous les composants. Si la toxicité aiguë est déterminée pour plus d'une voie d'exposition, la catégorie de danger la plus sévère est retenue pour la classification.

Les « composants d'un mélange à prendre en compte » sont ceux présents dans des concentrations supérieures ou égales à celles du tableau 3.1 du règlement CLP.

Si aucune limite de concentration n'est indiquée, les limites à utiliser sont celles figurant sur le tableau II.

Lorsqu'un mélange classé est utilisé comme composant d'un autre mélange, son estimation de la toxicité aiguë (ETA) effective ou dérivée peut servir à établir la classification du nouveau mélange à l'aide des formules indiquées ci-après.

*Tableau II : Limites de concentrations génériques déterminant la classification d'un mélange*

Catégorie de danger	Valeurs seuils génériques à prendre en compte
Catégorie 1 à 3	≥ 0,1 %
Catégorie 4	≥ 1 %

**Note :**

Lorsqu'un composant pour lequel il n'existe aucune information valable est présent dans un mélange à une concentration supérieure ou égale à 1 %, aucune estimation de la toxicité aiguë ne peut être



attribuée à ce mélange de façon définitive. Dans cette situation, le mélange est classé sur la base des seuls composants connus et avec une mention précisant que x % du mélange consiste(nt) en composant de toxicité inconnue.

- *Lorsqu'il existe des données sur le mélange comme tel :*

Si le mélange en tant que tel a été testé en vue d'en déterminer la toxicité aiguë, il est classé en appliquant les mêmes critères que pour les substances (cf. tableau I).

- *Classification de mélanges pour lesquels des données sur la toxicité aiguë ne sont pas disponibles : principes d'extrapolation*

Lorsque le mélange en tant que tel n'a pas fait l'objet d'essais en vue d'en déterminer sa toxicité aiguë, mais qu'il existe des données suffisantes sur les composants individuels et sur des mélanges similaires testés permettant de caractériser valablement les dangers du mélange, ces données sont exploitées conformément aux principes d'extrapolation exposés à la section 1.1.3 de l'annexe I du règlement CLP.

- *Classification des mélanges dans le cas où les données sont disponibles pour tous les composants (formule d'additivité) :*

Afin de garantir la classification correcte d'un mélange, l'estimation de toxicité aiguë (ETA) des composants se fait de la façon suivante :

- inclure les composants de toxicité aiguë connue, classés dans une des catégories de toxicité aiguë,
- négliger les composants supposés ne pas avoir de toxicité aiguë,
- négliger les composants pour lesquels l'essai de dose limite n'a pas démontré de toxicité orale aiguë à 2 000 mg/kg de poids corporel.

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 suivante :

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i} \text{ dans laquelle :}$$

$C_i$  = concentration du composant i (% m/m ou % v/v)

i = composant individuel de 1 à n

n = nombre de composants

$ETA_i$  = estimation de la toxicité aiguë du composant i

$ETA_{mix}$  = estimation de la toxicité aiguë du mélange

**Note :** Dans le cas de la toxicité aiguë par inhalation, la formule ci-dessus est utilisée séparément pour chaque forme physique pertinente (gaz, vapeur et / ou de poussière / brouillard). En cas de résultats différents, la classification la plus stricte s'applique.

- *Classification des mélanges dans le cas où les données sont manquantes pour un ou plusieurs composants (formule d'additivité) :*

Lorsque la  $DL_{50}$  (ou  $CL_{50}$ ) n'est pas disponible pour un ou plusieurs des composants du mélange, mais que les informations disponibles énumérées ci-après, permettent d'en déduire une valeur de conversion (cf. tableau III), la formule ci-dessus est appliquée.

Il s'agit d'évaluer:

- l'extrapolation entre des estimations de toxicité aiguë orale, cutanée et par inhalation,
- des données basées sur des cas d'exposition humaine, indiquant des effets toxiques, sans toutefois donner de dose létale,

- des données obtenues lors d'autres essais toxicologiques, indiquant des effets toxiques, sans toutefois donner de dose létale,
- des données sur des substances étroitement apparentées, obtenues en appliquant des relations de type structure/activité.

Cette démarche nécessite un expert très bien formé et expérimenté pour obtenir une estimation fiable de la toxicité aiguë.

*Tableau III : Conversion à partir d'un intervalle de valeurs expérimentales de toxicité aiguë en valeurs ponctuelles estimées de toxicité aiguë aux fins de la classification pour les différentes voies d'exposition*

Voies d'exposition	Catégorie de classification ou intervalles de valeurs expérimentales de toxicité aiguë	Conversion en valeurs ponctuelles estimées de toxicité aiguë
Orale (mg/kg de poids corporel)	0 < catégorie 1 ≤ 5 5 < catégorie 2 ≤ 50 50 < catégorie 3 ≤ 300 300 < catégorie 4 ≤ 2000	0,5 5 100 500
Cutanée (mg/kg de poids corporel)	0 < catégorie 1 ≤ 50 50 < catégorie 2 ≤ 200 200 < catégorie 3 ≤ 1000 1000 < catégorie 4 ≤ 2000	5 50 300 1100
Gaz (ppmV)	0 < catégorie 1 ≤ 100 100 < catégorie 2 ≤ 500 500 < catégorie 3 ≤ 2500 2500 < catégorie 4 ≤ 20000	10 100 700 4500
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	0,05 0,5 3 11
Poussières/ brouillard (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	0,005 0,05 0,5 1,5

Si la concentration totale des composants de toxicité aiguë inconnue est inférieure ou égale à 10 %, il y a lieu d'utiliser la formule de l'alinéa précédent.





Si la concentration totale des composants de toxicité aiguë inconnue est supérieure à 10 %, la formule doit être modifiée comme suit, afin d'ajuster le pourcentage total du ou des ingrédient(s) inconnu(s) :

$$\frac{100 - (\sum C_{inconnu\ si} > 10\%)}{ATE_{mél}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

En comparaison avec les directives n°67/548/CEE et n°1995/45/CE, le règlement CLP introduit de nouvelles méthodes de classification des mélanges et nécessite la réévaluation systématique de ces derniers.

## II.4 Etiquetage

Tableau IV : Eléments d'étiquetage de la toxicité aiguë

Classification	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
Pictogrammes SGH				
Mention d'avertissement	Danger	Danger	Danger	Attention
Mention de danger → voie orale	H300 : Mortel en cas d'ingestion	H300 : Mortel en cas d'ingestion	H301 : Toxique par contact cutanée	H302 : Nocif en cas d'ingestion
Mention de danger → voie cutanée	H310 : Mortel par contact cutané	H310 : Mortel par contact cutané	H311 : Toxique par contact cutané	H312 : Nocif par contact cutané
Mention de danger → inhalation	H330 : Mortel par inhalation	H330 : Mortel par inhalation	H331 : Toxique par inhalation	H332 : Nocif par inhalation
Conseil de prudence – Prévention (voie orale)	P264 P270	P264 P270	P264 P270	P264 P270
Conseil de prudence – Intervention (voie orale)	P301 + P310 P321 P330	P301 + P310 P321 P330	P301 + P310 P321 P330	P301 + P312 P330
Conseil de prudence – Stockage (voie orale)	P405	P405	P405	
Conseil de prudence – Elimination (voie orale)	P501	P501	P501	P501
Conseil de prudence – Prévention (voie cutanée)	P262 P264 P270 P280	P262 P264 P270 P280	P280	P280
Conseil de prudence – Intervention (voie cutanée)	P302 + P350 P310 P322 P361 P363	P302 + P350 P310 P322 P361 P363	P302 + P352 P312 P322 P361 P363	P302 + P352 P312 P322 P363
Conseil de prudence – Stockage (voie cutanée)	P405	P405	P405	
Conseil de prudence – Elimination (voie cutanée)	P501	P501	P501	P501
Conseil de prudence – Prévention (inhalation)	P260 P271 P284	P260 P271 P284	P261 P271	P261 P271
Conseil de prudence – Intervention (inhalation)	P304 + P340 P310 P320	P304 + P340 P310 P320	P304 + P340 P311 P321	P304 + P340 P312
Conseil de prudence – Stockage (inhalation)	P403 + P233 P405	P403 + P233 P405	P403 + P233 P405	
Conseil de prudence – Elimination (inhalation)	P501	P501	P501	

### **Conseils de prudence - Prévention**

P233 : Maintenir le récipient fermé de manière étanche

P260 : Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols

P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols

P262 : Éviter tout contact avec les yeux, la peau ou les vêtements

P264 : Se laver ... soigneusement après manipulation

P270 : Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant le produit

P271 : Utiliser seulement en plein air ou dans un endroit bien ventilé

P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage

P284 : Porter un équipement de protection respiratoire

### **Conseils de prudence - Intervention**

P301 + P310 : EN CAS D'INGESTION : appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin

P301 + P312 : EN CAS D'INGESTION : appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise

P302 + P350 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver avec précaution et abondamment à l'eau et au savon

P302 + P352 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon

P304 + P340 : EN CAS D'INHALATION : transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer

P310 : Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin

P311 : Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin

P312 : Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise

P320 : Un traitement spécifique est urgent (voir ... sur cette étiquette)

P321 : Traitement spécifique (voir ... sur cette étiquette)

P322 : Mesures spécifiques (voir ... sur cette étiquette)

P330 : Rincer la bouche

P340 : Transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer

P350 : Laver avec précaution et abondamment à l'eau et au savon

P352 : Laver abondamment à l'eau et au savon

P361 : Enlever immédiatement les vêtements contaminés

P363 : Laver les vêtements contaminés avant réutilisation

### **Conseils de prudence - Stockage**

P403 + P233 : Stocker dans un endroit bien ventilé. Maintenir le récipient fermé de manière étanche.

P405 : Garder sous clef

### **Conseils de prudence - Elimination**

P501 : Éliminer le contenu/récipient dans ...

#### **Note :**

Si, en plus de la classification d'une substance ou d'un mélange comme toxique par inhalation, il existe des données indiquant que le mécanisme de toxicité est la corrosivité, la substance ou le mélange sont également étiquetés comme EUH071 : «corrosifs pour les voies respiratoires».



Outre le pictogramme approprié relatif à la toxicité aiguë, un pictogramme de corrosivité peut être ajouté, ainsi que la mention «corrosif pour les voies respiratoires».

Les matières corrosives ne font habituellement pas l'objet d'épreuves devant permettre d'évaluer le caractère aigu de leur toxicité en cas d'inhalation parce qu'on s'attend à une forte réponse locale au niveau des voies respiratoires. Les études sur ce sujet ne sont pas recommandées pour des motifs de protection des animaux.





De même, les études de toxicité aiguë par voie orale ne doivent en général pas être réalisées si la substance est classée comme corrosive au contact de la peau.

### III. Résumé et comparaison des méthodes d'évaluation



#### III.1 Toxicité aiguë de catégorie 1

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 <p>T+ - Très toxique</p> <p>R27 (voie cutanée) R26 (inhalation de vapeurs/gaz)</p>	 <p>Catégorie 1 : Danger H310 (voie cutanée) H330 (inhalation de vapeurs) H300 (voie orale)</p>
<b>Critères et méthodes</b>	<p><b>Voie cutanée</b> (essais chez le rat ou le lapin, OCDE 402) : DL<sub>50</sub> &lt; 50 mg/kg</p> <p><b>Inhalation de vapeurs/gaz</b> (essais chez le rat, OCDE 403) : CL<sub>50</sub> &lt; 0,5 mg/l/4 heures</p>	<p><b>Voie orale</b> (essais chez le rat, OCDE 420, 423, 425) : ETA ≤ 5 mg/kg</p> <p><b>Voie cutanée</b> (essais chez le rat ou le lapin, OCDE 402) : ETA ≤ 50 mg/kg</p> <p><b>Inhalation de gaz</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) : ETA ≤ 100 ppmV</p> <p><b>Inhalation de vapeurs</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) : ETA ≤ 0,5 mg/l</p> <p><b>Inhalation de poussières/brouillards</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) : ETA ≤ 0,05 mg/l</p>



### III.2 Toxicité aiguë de catégorie 2

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 <p>T+ - Très toxique</p> <p>R28 (voie orale) R26 (inhalation de particules/aérosols)</p>	 <p>Catégorie 2 : Danger H300 (voie orale) H330 (inhalation de gaz/poussières/brouillard) H310 (voie cutanée)</p>	 <p>T - Toxique</p> <p>R23 (inhalation de vapeurs/gaz)</p>	 <p>Catégorie 2 : Danger H330 (inhalation de vapeurs)</p>
<b>Critères et méthodes</b>	<p><b>Voie orale</b> (essais chez le rat, OCDE 420, 423) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DL<sub>50</sub> &lt; 25 mg/kg, ou,</li> <li>- survie inférieure à 100 % à 5 mg/kg (OCDE 420), ou,</li> <li>- mortalité élevée aux doses &lt; 25 mg/kg (OCDE 423)</li> </ul> <p><b>Inhalation de particules/aérosols</b> (essais chez le rat, OCDE 403) :</p> <p>CL<sub>50</sub> &lt; 0,25 mg/l/4 heures</p>	<p><b>Voie orale</b> (essais chez le rat, OCDE 420, 423, 425) :</p> <p>5 &lt; ETA ≤ 50 mg/kg</p> <p><b>Voie cutanée</b> (essais chez le rat ou le lapin, OCDE 402) :</p> <p>50 &lt; ETA ≤ 200 mg/kg</p> <p><b>Inhalation de gaz</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) :</p> <p>100 &lt; ETA ≤ 500 ppmV</p> <p><b>Inhalation de poussières/brouillards</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) :</p> <p>0,05 &lt; ETA ≤ 0,5 mg/l</p>	<p><b>Inhalation de vapeurs/gaz</b> (essais chez le rat, OCDE 403) :</p> <p>0,5 &lt; CL<sub>50</sub> &lt; 2 mg/l/4 heures</p>	<p><b>Inhalation de vapeurs</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) :</p> <p>0,5 &lt; ETA ≤ 2,0 mg/l</p>

### III.3 Toxicité aiguë de catégorie 3 :

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 <p>T - Toxique</p> <p>R25 (voie orale) R24 (voie cutanée) R23 (inhalation de particules/aérosols)</p>	 <p>Catégorie 3 : Danger H301 (voie orale) H311 (voie cutanée) H331 (inhalation de gaz/poussières/brouillard)</p>
<b>Critères et méthodes</b>	<p><b>Voie orale</b> (essais chez le rat, OCDE 420, 423) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>25 &lt; DL_{50} &lt; 200</math> mg/kg, ou,</li> <li>- survie égale à 100 % mais toxicité manifeste à la dose discriminante de 5 mg/kg, ou,</li> <li>- mortalité élevée à partir de 25 mg/kg et jusqu'à 200 mg/kg (OCDE 423)</li> </ul> <p><b>Voie cutanée</b> (essais chez le rat ou le lapin, OCDE 402) :</p> <p><math>50 &lt; DL_{50} &lt; 400</math> mg/kg</p> <p><b>Inhalation de particules/aérosols</b> (essais chez le rat, OCDE 403) :</p> <p><math>0,25 &lt; CL_{50} &lt; 1</math> mg/l/4 heures</p>	<p><b>Voie orale</b> (essais chez le rat, OCDE 420, 423, 425) :</p> <p><math>50 &lt; ETA \leq 300</math> mg/kg</p> <p><b>Voie cutanée</b> (essais chez le rat ou le lapin, OCDE 402) :</p> <p><math>200 &lt; ETA \leq 1000</math> mg/kg</p> <p><b>Inhalation de gaz</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) :</p> <p><math>500 &lt; ETA \leq 2500</math> ppmV</p> <p><b>Inhalation de vapeurs</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) :</p> <p><math>2,0 &lt; ETA \leq 10,0</math> mg/l</p> <p><b>Inhalation de poussières/brouillards</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) :</p> <p><math>0,5 &lt; ETA \leq 1,0</math> mg/l</p>

### III.4 Toxicité aiguë de catégorie 4 :

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 <p>Xn - Nocif</p> <p>R22 (voie orale) R21 (voie cutanée) R20 (inhalation de gaz/vapeurs/particules/aérosols)</p>	 <p>Catégorie 4 : Attention H302 (voie orale) H312 (voie cutanée) H332 (inhalation de gaz/poussières/brouillard)</p>
<b>Critères et méthodes</b>	<p><b>Voie orale</b> (essais chez le rat, OCDE 420, 423) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>200 &lt; DL_{50} &lt; 2\ 000</math> mg/kg, ou,</li> <li>- survie égale à 100% mais toxicité manifeste à la dose discriminante de 50 mg/kg, ou,</li> <li>- survie inférieure à 100 % à 500 mg/kg (OCDE 420)</li> <li>- mortalité élevée à partir de 200 mg/kg et jusqu'à 2000 mg/kg (OCDE 423)</li> </ul> <p><b>Voie cutanée</b> (essais chez le rat ou le lapin, OCDE 402) :</p> <p><math>400 &lt; DL_{50} &lt; 2\ 000</math> mg/kg</p> <p><b>Inhalation de gaz/vapeurs</b> (essais chez le rat, OCDE 403) :</p> <p><math>2 &lt; CL_{50} &lt; 20</math> mg/l/4 heures</p> <p><b>Inhalation de particules/aérosols</b> (essais chez le rat, OCDE 403) :</p> <p><math>1 &lt; CL_{50} &lt; 5</math> mg/l/4 heures</p>	<p><b>Voie orale</b> (essais chez le rat, OCDE 420, 423, 425) :</p> <p><math>300 &lt; ETA \leq 2000</math> mg/kg</p> <p><b>Voie cutanée</b> (essais chez le rat ou le lapin, OCDE 402) :</p> <p><math>1000 &lt; ETA \leq 2000</math> mg/kg</p> <p><b>Inhalation de gaz</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) :</p> <p><math>2500 &lt; ETA \leq 20000</math> ppmV</p> <p><b>Inhalation de vapeurs</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) :</p> <p><math>10,0 &lt; ETA \leq 20,0</math> mg/l</p> <p><b>Inhalation de poussières/brouillards</b> (essais chez le rat, OCDE 403, 436) : <math>1,0 &lt; ETA \leq 5,0</math> mg/l</p>

Notes : L'évaluation des résultats des essais fait appel au jugement d'experts et la classification est fondée sur le poids respectif de toutes les données disponibles.



## IV. Impact potentiel du changement de classification des substances/préparations entraînant une toxicité aiguë

### IV.1 Modifications de la définition

Les définitions retenues dans le règlement CLP sont différentes de celles de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

La directive n°67/548/CEE possède trois catégories de danger pour la toxicité aiguë : les substances très toxiques, toxiques et nocives.

Le règlement CLP quant à lui, introduit quatre catégories de danger pour la toxicité aiguë : les catégories 1, 2, 3 et 4.

Le tableau ci-dessous présente les correspondances entre les classifications de la directive n°67/548/CEE et du règlement CLP :

*Tableau V : Correspondances entre les classifications de la directive n°67/548/CEE et du règlement CLP*

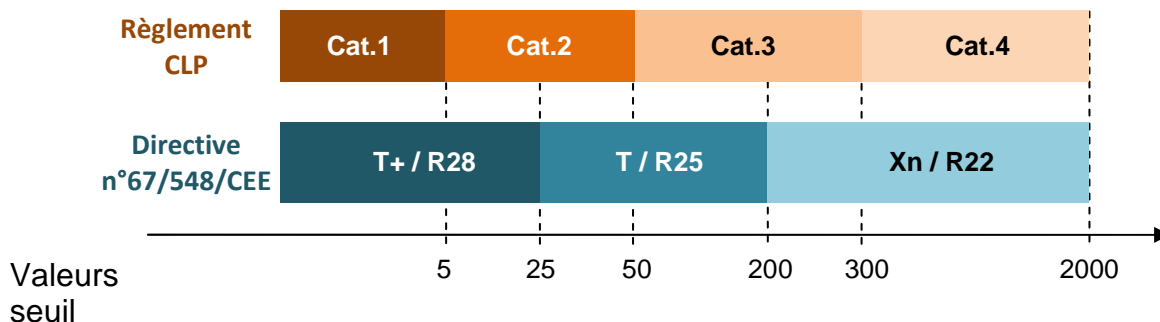
Classification selon le règlement CLP		Classification selon la directive 67/548/CEE
Classe et catégorie de danger	Mention de danger	
<b>Toxicité aiguë, catégorie 1</b> - voie orale - voie cutanée - inhalation (vapeurs) - inhalation (poussières/brouillard)	H300 H310 H330 H330	T+ / R28 T+ / R27 T+ / R26 T+ / R26
<b>Toxicité aiguë, catégorie 2</b> - voie orale - voie cutanée - inhalation (poussières/brouillard) - inhalation (vapeurs)	H300 H310 H330 H330	T+ / R28 ou T / R25 T / R24 T+ / R26 ou T / R23 T / R23
<b>Toxicité aiguë, catégorie 3</b> - voie orale - voie cutanée - inhalation (poussières/brouillard) - inhalation (vapeurs)	H301 H311 H331 H331	T / R25 ou Xn / R22 T / R24 ou Xn / R21 T / R23 Xn / R20
<b>Toxicité aiguë, catégorie 4</b> - voie orale - voie cutanée - inhalation (poussières/brouillard/vapeurs) - inhalation (vapeurs)	H302 H312 H332 H332	Xn / R22 Xn / R21 Xn / R20 Xn / R20

### IV.2 Impact de la modification des critères de classification

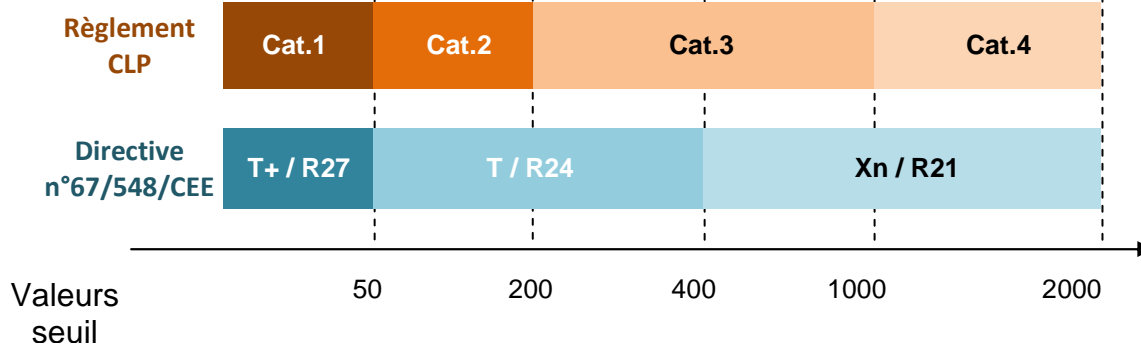
Les critères de classification, c'est-à-dire les règles qui permettent de définir l'appartenance d'un produit chimique à une classe de danger et à une catégorie de danger au sein de cette classe sont différents d'un système à l'autre.

Les principales différences entre la directive n°67/548/CEE et le règlement CLP sont présentées ci-après pour la voie orale, cutanée et respiratoire (inhalation).

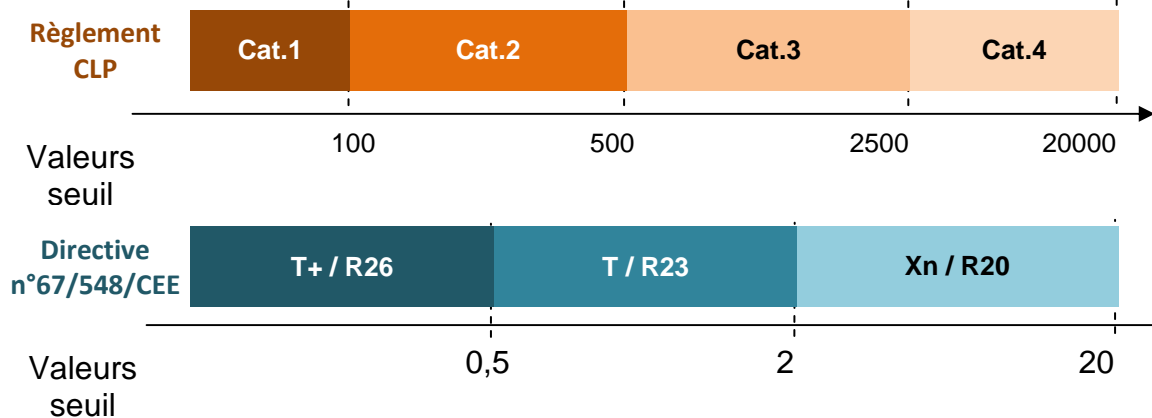
**Voie orale :**



**Voie cutanée :**

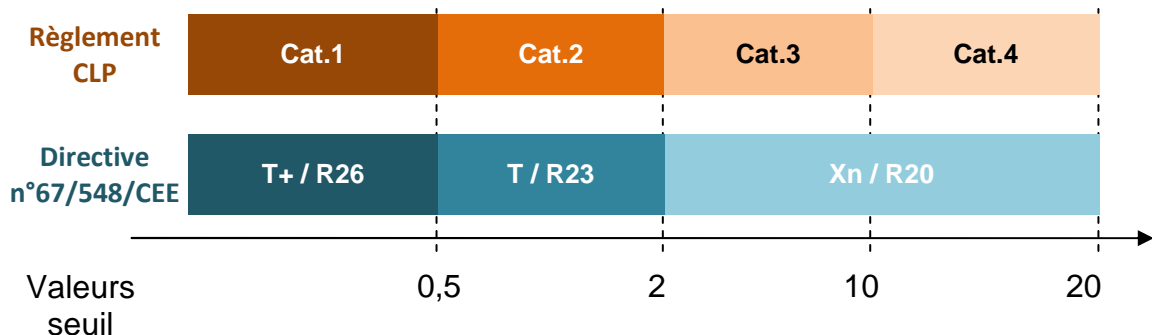


**Voie respiratoire (inhalation de gaz) :**

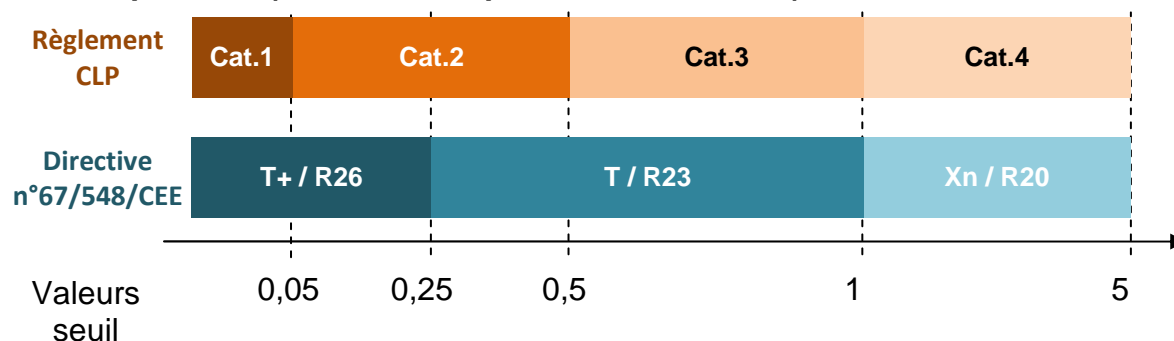


**Note :** Dans la directive n°67/548/CEE, il s'agit de mg/l alors que dans le règlement CLP, l'unité est le ppmV (parties par million de volume).

**Voie respiratoire (inhalation de vapeurs) :**



### Voie respiratoire (inhalation de particules/brouillard) :



### IV.3 Impact des changements des méthodes d'évaluation

Les méthodes d'évaluation de la directive n°67/548/CEE et du règlement CLP des substances entraînant une toxicité aiguë présentent des modifications des essais pour la voie orale et respiratoire.

Pour la voie orale, le règlement CLP introduit une nouvelle méthode de détermination de la toxicité aiguë orale, il s'agit de la méthode de l'ajustement des doses (OCDE 425) qui a été adoptée en 2008. Cette méthode permet l'estimation de la  $DL_{50}$  avec un intervalle de confiance et la réduction de l'utilisation d'animaux (l'essai sur des animaux d'un seul sexe (généralement des femelles) est désormais jugé suffisant dans la plupart des cas).

Pour la voie respiratoire, les méthodes d'évaluations ont également été modifiées. La ligne directrice pour la toxicité aiguë par inhalation (OCDE 403) adoptée en 1981 a été révisée et adoptée le 7 septembre 2009 afin d'offrir une plus grande souplesse, de réduire l'utilisation d'animaux et de répondre aux exigences réglementaires. Le règlement CLP introduit une nouvelle méthode d'évaluation, il s'agit de la méthode par classe de toxicité aiguë (OCDE 436) qui a été adoptée le 7 septembre 2009. Elle permet l'utilisation d'étapes successives de concentrations cibles fixées pour déterminer la classe de toxicité de l'article d'essai et contient des précisions concernant les effets éthiquement acceptables.

Le règlement CLP indique que les éléments de preuve pour la toxicité aiguë sont généralement obtenus à partir d'expérimentation animale. Cependant, la classification pour la toxicité aiguë peut également être fondée sur des preuves issues d'études épidémiologiques chez l'homme.

De plus, le règlement CLP introduit l'utilisation de modèles QSARs permettant de prédire la toxicité aiguë. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'essais *in vitro* validés, cependant, il convient d'étudier toutes les études disponibles.

L'évaluation des résultats des essais fait appel au jugement d'experts et la classification est fondée sur le poids respectif de toutes les données disponibles.

## V. Exemples

Le tableau suivant rassemble des exemples de substances entraînant une toxicité aiguë, ils sont disponibles dans l'annexe VI du règlement CLP.

*Notre analyse est basée sur le tableau 3.1 de l'annexe VI – Classification et étiquetage harmonisé pour certaines substances dangereuses – du Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives n°67/548/CEE et n°1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.*

Tableau VI : Exemples de substances entraînant une toxicité aiguë

Produit			Class. selon le règlement CLP, Annexe VI, Tab. 3.1				Class. selon l'annexe I de la directive 67/548/CEE – Règl. CLP, Annexe VI, Tab. 3.2
Identification chimique internationale	N°CE	N°CAS	Classification		Etiquetage		
			Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogramme et mentions d'avertissement	Mention de danger	
trimethyl borate	204-468-9	121-43-7	Flam. Liq. 3 Acute Tox. 4	H226 H312	GHS02 GHS07 Attention	H226 H312	Xn R: 10-21 S: (2-)23-25
antu (ISO)	201-706-3	86-88-4	Acute Tox. 2 Carc. 2	H300 H351	GHS06 GHS08 Danger	H300 H351	T+ R: 28-40 S: (1/2-)25-36/37-45
EPTC (ISO)	212-073-8	759-94-4	Acute Tox. 4	H302	GHS07 Attention	H302	Xn R: 22 S: (2-)23
benzthiazuron (ISO)	217-685-9	1929-88-0	Acute Tox. 4	H302	GHS07 Attention	H302	Xn R: 22 S: (2-)24/25
3-methylpyrazol-5-yl-dimethylcarbamate	—	2532-43-6	Acute Tox. 3	H331 H311 H301	GHS06 Danger	H331 H311 H301	T R: 23/24/25 S: (1/2-)13-45
dixanthogen	207-944-4	502-55-6	Acute Tox. 4	H302	GHS07 Attention	H302	Xn R: 22 S: (2-)24
noruron (ISO)	—	2163-79-3	Acute Tox. 4	H302	GHS07 Attention	H302	Xn R: 22 S: (2-)
potassium bifluoride	232-156-2	7789-29-9	Acute Tox. 3 Skin Corr. 1B	H301 H314	GHS06 GHS05 Danger	H301 H314	T; C R: 25-34 S: (1/2-)22-26-37-45
magnesium hexafluorosilicate	241-022-2	16949-65-8	Acute Tox. 3	H301	GHS06 Danger	H301	T R: 25 S: (1/2-)24/25-45
[(dimethylsilylene) bis((1,2,3,3a,7a-η)-1Hinden-1-ylidene)dimethyl]hafnium	422-060-0	137390-08-0	Acute Tox. 2	H300	GHS06 Danger	H300	T+ R: 28 S: (1/2-)6-22-28-36/37-45
triamphos (ISO)	—	1031-47-6	Acute Tox. 1 Acute Tox. 2	H310 H300	GHS06 Danger	H310 H300	T+ R: 27/28 S: (1/2-)22-28-36/37-45
dimefox (ISO)	204-076-8	115-26-4	Acute Tox. 1 Acute Tox. 2	H310 H300	GHS06 Danger	H310 H300	T+ R: 27/28 S: (1/2-)23-28-36/37-38-45

## VI. Synthèse pratique

La définition retenue dans le règlement CLP est différente à celle de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

La directive n°7/548/CEE propose trois catégories de danger pour la toxicité aiguë : les substances très toxiques, toxiques et nocives, alors que le règlement CLP, introduit quatre catégories de danger pour la toxicité aiguë : les catégories 1, 2, 3 et 4.

Les critères de classification, c'est-à-dire les règles qui permettent de définir l'appartenance d'un produit chimique à une classe de danger et à une catégorie de danger au sein de cette classe sont différents d'un système à l'autre. Dans la plupart des situations la traduction directe de la directive n°7/548/CEE au règlement CLP conduit à des résultats différents (cf. IV.2).

De plus, les phrases de risques R39, R48, R65 et R68 de la directive n°7/548/CEE ne font plus parties de la classe de danger « toxicité aiguë ». Désormais, les phrases de risques R39 et R48 concernent respectivement la toxicité spécifique pour certains organes cibles pour une exposition unique et pour une exposition répétée.

La phrase de risque R65 concerne la classe de danger par aspiration, et la phrase de risque R68 : la toxicité spécifique pour certains organes cibles pour une exposition unique.

Certains éléments des méthodes d'évaluation et des critères des substances entraînant une toxicité aiguë sont modifiés lors du passage de la directive n°7/548/CEE au règlement CLP (cf. IV.3). La ligne directrice initiale sur la toxicité aiguë par inhalation (OCDE 403) adoptée en 1981 a été réévaluée par l'OCDE et adoptée le 7 septembre 2009. De plus, le règlement CLP introduit deux nouvelles méthodes de détermination de la toxicité aiguë, il s'agit de la méthode de l'ajustement des doses pour la voie orale (OCDE 425) et de la méthode par classe de toxicité aiguë pour l'inhalation (OCDE 436).

La création ou la révision de ces lignes directrices a été jugée nécessaire afin de tenir compte des évolutions récentes dans le domaine du bien-être animal et des nouvelles exigences réglementaires, de réduire l'utilisation d'animaux, ainsi que de permettre l'estimation de la DL<sub>50</sub> avec un intervalle de confiance.

En comparaison avec les directives n°7/548/CEE et n°1995/45/CE, le règlement CLP introduit de nouvelles méthodes de classification des mélanges et nécessitent la réévaluation systématique de ces derniers.

## ANNEXE VII

### FICHE DANGER PAR ASPIRATION

Dans cette fiche, nous comparons les méthodes et critères d'évaluation introduits par le règlement CLP avec ceux utilisés jusqu'alors pour les dangers pour la santé humaine et plus précisément **le danger par aspiration**, en mettant en évidence l'impact de ce nouveau système sur la classification.

Des exemples de passage du système de classification préexistant au règlement CLP sont ensuite présentés pour quelques substances chimiques.

# I. Classification des substances présentant un danger par aspiration issue de la directive 67/548/CEE (29<sup>ème</sup> ATP, adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE)

**I.1 Définitions** (cf. 3.2.7 de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances<sup>1</sup>)

Les substances présentant un danger par aspiration sont caractérisées par le symbole « Xn ».



Xn - Nocif

La phrase de risque associée est : **R65 « Nocif : peut provoquer une atteinte des poumons en cas d'ingestion »**.

Les substances et préparations liquides présentant, pour l'homme, un danger en cas d'aspiration en raison de leur faible viscosité :

- Pour les substances et préparations contenant des hydrocarbures aliphatiques, alicycliques et aromatiques dans une concentration totale supérieure ou égale à 10 % et possédant,

- soit un temps d'écoulement inférieur à 30 secondes dans une coupe ISO de 3 mm, conformément à la norme ISO 2431 (édition avril 1996/juillet 1999) relative aux 'Peintures et vernis - Détermination du temps d'écoulement au moyen de coupes d'écoulement',

- soit une viscosité cinématique inférieure à  $7 \times 10^{-6}$  m<sup>2</sup>/s à 40 °C, mesurée par un viscosimètre capillaire calibré en verre conformément à la norme ISO 3104 (ISO 3104, édition 1994) relative aux 'Produits pétroliers - Liquides opaques et transparents - Détermination de la viscosité cinématique et calcul de la viscosité dynamique', ou à la norme ISO 3105 (ISO 3105, édition 1994) relative aux 'Viscosimètres à capillaires en verre pour viscosité cinématique - Spécifications et instructions d'utilisation',

- soit une viscosité cinématique inférieure à  $7 \times 10^{-6}$  m<sup>2</sup>/s à 40 °C, déduite de mesures par viscosimètre rotatif conformément à la norme ISO 3219 (ISO 3219, édition 1993) relative aux 'Plastiques - Polymères/résines à l'état liquide, en émulsion ou en dispersion - Détermination de la viscosité au moyen d'un viscosimètre rotatif à gradient de vitesse de cisaillement défini'.

Il est à noter que les substances et préparations répondant à ces critères ne nécessitent pas d'être classées si leur tension superficielle moyenne est supérieure à

---

<sup>1</sup> L'arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances résulte de la transposition en droit français de la directive 67/548/CEE



33 mN/m à 25 °C, mesurée par tensiomètre du Nouy, ou selon les méthodes d'essai indiquées à l'annexe V, section A.5.

- Pour les substances et préparations, sur la base de l'expérience pratique chez l'homme.

## II. Classification des substances présentant un danger par aspiration selon le règlement CLP

### II.1 Définitions<sup>2</sup>

*Par «aspiration», on entend l'entrée d'une substance ou d'un mélange liquide ou solide directement par la bouche ou par le nez, ou indirectement par régurgitation, dans la trachée ou les voies respiratoires inférieures.*

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

La durée de l'aspiration correspond à celle de l'inspiration pendant laquelle le produit à l'origine du danger se loge à la jonction des voies respiratoires supérieures et du tube digestif dans la région laryngopharyngée.

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

### II.2 Critères de classification des substances

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

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

---

<sup>2</sup> Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006, Annexe I : Prescriptions relatives à la classification et l'étiquetage des substances et mélanges dangereux, Partie 3 - Dangers pour la santé, § 3.10 : Danger par aspiration.

La classification des substances présentant un danger par aspiration est réalisée en fonction des critères mentionnés dans le tableau ci-dessous :

*Tableau I : Catégories de danger pour les substances présentant un danger par aspiration*

Catégories	Critères
<b>Catégorie 1</b>	Une substance est classée dans la catégorie 1 : - s'il existe des données fiables et de qualité acquises par l'expérience sur l'homme, ou, - s'il s'agit d'un hydrocarbure, lorsque sa viscosité cinématique, mesurée à 40°C, est égale ou inférieure à 20,5 mm <sup>2</sup> /s (OCDE 114).

**Note :** Les substances classées dans la catégorie 1 incluent mais ne se limitent pas à certains hydrocarbures, ainsi que l'huile et l'essence de térébenthine.

### **II.3 Critères de classification des mélanges**

- *Lorsqu'il existe des données sur le mélange comme tel :*

Un mélange est classé dans la catégorie 1 lorsqu'il existe des données fiables et de qualité, acquises par l'expérience chez l'homme.

- *Lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel : principes d'extrapolation*

Si la toxicité du mélange par aspiration n'a pas fait l'objet d'essais, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais réalisés sur des mélanges similaires pour caractériser valablement les dangers du mélange, ces données sont exploitées conformément aux principes d'extrapolation exposés au point 1.1.3 du règlement CLP. Toutefois, en cas d'application du principe d'extrapolation relatif à la dilution, la concentration du toxique ou des toxiques par aspiration doit être de 10 % ou davantage.

- *Lorsqu'il existe des données sur les composants ou sur certains d'entre eux :*


Un mélange contenant en tout 10 % ou plus d'une ou de plusieurs substances classées dans la catégorie 1, et dont la viscosité cinématique, mesurée à 40°C, est égale ou inférieure à 20,5 mm<sup>2</sup>/s, sera classé dans la catégorie 1.

Lorsqu'un mélange se sépare en deux ou plusieurs couches distinctes, dont l'une contient 10 % ou plus d'une ou de plusieurs substances classées dans la catégorie 1, et dont la viscosité cinématique, mesurée à 40°C, est égale ou inférieure à 20,5 mm<sup>2</sup>/s, ce mélange est classé dans la catégorie 1.

En comparaison avec les directives n°67/548/CEE et n°1995/45/CE, le règlement CLP introduit de nouvelles méthodes de classification des mélanges et nécessitent la réévaluation de ces derniers.

## II.4 Etiquetage

Tableau II : Eléments d'étiquetage pour le danger par aspiration

Classification	Catégorie 1
Pictogrammes SGH	
Mention d'avertissement	Danger
Mention de danger	H304 : Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires
Conseil de prudence - Prévention	
Conseil de prudence – Intervention	P301 + P310 P331
Conseil de prudence – Stockage	P405
Conseil de prudence - Elimination	P501

### Conseils de prudence - Intervention

P301 + P310 : EN CAS D'INGESTION : appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin

P331 : NE PAS faire vomir



### Conseils de prudence - Stockage

P405 : Garder sous clef

### Conseils de prudence - Elimination

P501 : Éliminer le contenu/récipient dans ...

### III. Résumé et comparaison des méthodes d'évaluation

	Directive n°67/548/CEE	Règlement (CE) n°1272/2008 (CLP)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 <p>Xn - Nocif R65</p>	 <p>Catégorie 1 : Danger H304</p>
<b>Critères et méthodes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les substances et préparations contenant des hydrocarbures aliphatiques, alicycliques et aromatiques possédant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un temps d'écoulement inférieur à 30 secondes, conformément à la norme ISO 2431, ou,</li> <li>- une viscosité cinématique inférieure à <math>7 \times 10^{-6}</math> m<sup>2</sup>/s à 40 °C, mesurée par un viscosimètre capillaire calibré en verre conformément à la norme ISO 3104, ou 3105, ou,</li> <li>- une viscosité cinématique inférieure à <math>7 \times 10^{-6}</math> m<sup>2</sup>/s à 40 °C, déduite de mesures par viscosimètre rotatif conformément à la norme ISO 3219.</li> </ul> </li> <li>• Pour les substances et préparations, sur la base de l'expérience pratique chez l'homme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Données fiables et de qualité acquises par l'expérience sur l'homme, ou,</li> <li>• Hydrocarbure, lorsque sa viscosité cinématique, mesurée à 40°C, est égale ou inférieure à 20,5 mm<sup>2</sup>/s (OCDE 114).</li> </ul>

**Note :**

- L'évaluation des résultats des essais fait appel au jugement d'experts et la classification est fondée sur le poids respectif de toutes les données disponibles.
- Il est à noter que les substances et préparations répondant à ces critères ne nécessitent pas d'être classées si leur tension superficielle moyenne est supérieure à 33 mN/m à 25 °C.

## **IV. Impact potentiel du changement de classification des substances/préparations présentant un danger par aspiration**

### **IV.1 Modifications de la définition**

Aucune modification n'apparaît dans la définition des substances présentant un danger par aspiration. La définition retenue dans le règlement CLP est identique à celle de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

### **IV.2 Impact de la modification des critères de classification**

Les critères de classification de la directive n°67/548/CEE et du règlement CLP sont différents.

Le règlement CLP indique qu'une substance présente un danger par aspiration lorsque sa viscosité cinématique à 40°C est égale ou inférieure à 20,5 mm<sup>2</sup>/s, alors que la directive n°67/548/CEE indique une valeur de 7 mm<sup>2</sup>/s.

Par conséquent, la réglementation CLP est plus sévère et entraîne la classification comme présentant un danger par aspiration de substances non classées selon la directive n°67/548/CEE (substance ayant une valeur de viscosité cinématique >7 mm<sup>2</sup>/s et ≤ 20,5 mm<sup>2</sup>/s).

### **IV.3 Impact des changements des méthodes d'évaluation**

Les méthodes d'évaluation de la directive n°67/548/CEE et du règlement CLP sont identiques à l'exception de l'essai d'écoulement (ISO 2431) qui n'est plus réalisé dans le règlement CLP.

## **V. Exemples**

Le tableau suivant rassemble des exemples de substances présentant un danger par aspiration disponibles dans l'annexe VI du règlement CLP.

*Notre analyse est basée sur le tableau 3.1 de l'annexe VI – Classification et étiquetage harmonisé pour certaines substances dangereuses – du Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives n°67/548/CEE et n°1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.*

Tableau III : Exemples de substances présentant un danger par aspiration

Produit			Class. selon le règlement CLP, Annexe VI, Tab. 3.1				Class. selon l'annexe I de la directive 67/548/CEE – Règl. CLP, Annexe VI, Tab. 3.2
			Classification		Etiquetage		
Identification chimique internationale	N° CE	N° CAS	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogramme et mentions d'avertissement	Mention de danger	
Gasoline, natural	232-349-1	8006-61-9	Carc. 1B Asp. Tox. 1	H350 H304	GHS08 Danger	H350 H304	T R: 45-65 S: 53-45
Naphtha (petroleum)	295-432-1	92045-51-7	Carc. 1B Asp. Tox. 1	H350 H304	GHS08 Danger	H350 H304	T R: 45-65 S: 53-45
Natural gas condensates (petroleum)	265-047-3	64741-47-5	Carc. 1B Asp. Tox. 1	H350 H304	GHS08 Danger	H350 H304	T R: 45-65 S: 53-45
Hydrocarbons, C <sub>8-11</sub> , naphtha-cracking	295-444-7	92045-62-0	Carc. 1B Asp. Tox. 1	H350 H304	GHS08 Danger	H350 H304	T R: 45-65 S: 53-45
Kerosine (petroleum)	232-366-4	8008-20-6	Asp. Tox. 1	H304	GHS08 Danger	H304	Xn R: 65 S: (2-)23-24-62

## VI. Synthèse pratique

Lors du passage de la directive n°67/548/CEE au règlement CLP, les critères de classification sont différents.

La réglementation CLP est plus sévère et entraîne la classification comme présentant un danger par aspiration de substances non classées selon la directive n°67/548/CEE (substance ayant une valeur de viscosité cinématique  $>7 \text{ mm}^2/\text{s}$  et  $\leq 20,5 \text{ mm}^2/\text{s}$ ).

Certains éléments des méthodes d'évaluation des substances présentant un danger par aspiration sont modifiés lors du passage de la directive n°67/548/CEE au règlement CLP. Désormais, l'essai d'écoulement (ISO 2431) n'est plus réalisé.

En comparaison avec les directives n°67/548/CEE et n°1995/45/CE, le règlement CLP introduit de nouvelles méthodes de classification des mélanges et nécessitent la réévaluation systématique de ces derniers.

## ANNEXE VIII

### FICHE TOXICITE SPECIFIQUE POUR CERTAINS ORGANES CIBLES EXPOSITION RÉPÉTÉE

Dans cette fiche, nous comparons les méthodes et critères introduits par le règlement CLP avec ceux utilisés jusqu'alors, pour évaluer les dangers pour la santé humaine et plus précisément **la toxicité spécifique pour certains organes cibles après une exposition répétée**, en mettant en évidence l'impact de ce nouveau système sur la classification.



# I. Classification des substances spécifiquement toxique pour certains organes cibles après une exposition répétée issue de la directive 67/548/CEE (29<sup>ème</sup> ATP, adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE)

La classe de danger « toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée » est propre au CLP, elle regroupe deux points évalués séparément dans la directive 67/548/CEE :

- T, R48 / (voie d'exposition)
- Xn, R48 / (voie d'exposition)

## I.1 Substances et préparations toxiques

Les produits classés toxiques, sont associés au symbole T et l'indication de danger « Toxique » :



***T: Toxique***

et peuvent être associées à la phrase de risque R48/(voie d'exposition).

### **R48 : Risques d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée**

Des lésions graves (troubles fonctionnels ou modifications morphologiques ayant une importance toxicologique) peuvent résulter d'une exposition répétée ou prolongée par une voie adéquate.

Les substances et préparations sont classées au moins comme toxique lorsque ces effets sont observés à des doses sensiblement inférieures (c'est-à-dire dix fois) à celles fixées pour la phrase R48 au point suivant (substances et préparations nocives).

Pour indiquer le mode d'administration/exposition, on utilisera une des phrases combinées suivantes :

- R48/23 (Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation),
- R48/24 (Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau),
- R48/25 (Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion),
- R48/23/24, R48/23/25, R48/24/25, R48/23/24/25

## I.2 Substances et préparations nocives

Les produits classés nocifs, sont associés au symbole Xn et l'indication de danger « Nocif » :



**Xn: Nocif**

et peuvent être associées à la phrase de risque R48/(voie d'exposition).

### **R48 : Risques d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée**

Des lésions graves (troubles fonctionnels ou modifications morphologiques caractérisées ayant une importance toxicologique) peuvent résulter d'une exposition répétée ou prolongée par une voie adéquate.

Les substances et les préparations sont classées au moins comme nocives lorsque ces effets sont observés à des doses de l'ordre de :

- voie orale, rat  $\leq 50$  mg/kg (poids corporel)/jour,
- voie cutanée, rat ou lapin  $\leq 100$  mg/kg (poids corporel)/jour,
- par inhalation, rat  $\leq 0,25$  mg/L, 6 heures/jour

Ces valeurs indicatives peuvent s'appliquer directement lorsque les lésions graves ont été constatées au cours d'une étude de toxicité subchronique (90 jours). Pour l'interprétation des résultats d'une étude de toxicité subaiguë (28 jours), ces chiffres doivent être multipliés par 3 environ. Si une étude de toxicité chronique (2 ans) est disponible, elle doit être examinée au cas par cas. Si l'on dispose des résultats d'étude de durées différentes, ceux de l'étude la plus longue doivent normalement être retenus.

Pour indiquer le mode d'administration/exposition, on utilisera une des phrases combinées suivantes :

- R48/20 (Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation),
- R48/21 (Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau),
- R48/22 (Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion),
- R48/20/21, R48/20/22, R48/21/22, R48/20/21/22

Pour l'application de cette phrase de risque R48, il faut considérer les lésions graves pour la santé incluant la mort, les troubles fonctionnels évidents ou les modifications morphologiques significatives du point de vue toxicologique. Cela est important particulièrement lorsque ces modifications sont irréversibles. Il y a également lieu de considérer non seulement les modifications graves spécifiques à un seul organe ou système biologique, mais aussi les modifications généralisées présentant un

caractère moins grave portant sur plusieurs organes ou les modifications graves de l'état de santé général.

Pour déterminer les preuves indiquant ces types d'effets, il y a lieu de se référer aux lignes directrices ci-après :

1. Preuves indiquant que la phrase R 48 doit être appliquée :
  - a. Mortalité induite par la substance ;
  - b. Atteintes fonctionnelles :
    - modifications fonctionnelles majeures du système nerveux central ou périphérique, y compris la vue, l'ouïe et l'odorat, déterminées par des observations cliniques ou d'autres méthodes appropriées (par exemple électrophysiologiques) ;
    - modifications fonctionnelles majeures d'un autre organe (par exemple les poumons) ;
  - c. Toute modification importante des paramètres de la biochimie clinique, de l'hématologie ou de l'analyse d'urine qui révèle un dysfonctionnement grave d'un organe. Les troubles hématologiques sont considérés comme particulièrement importants s'il apparaît qu'ils sont dus à la diminution de la production des globules par la moelle osseuse ;
  - d. Dommages graves sur un organe, observés au microscope après autopsie :
    - nécrose étendue ou grave, fibrose ou formation de granulomes dans les organes vitaux ayant une capacité régénératrice (par exemple le foie) ;
    - modifications morphologiques graves qui sont potentiellement réversibles mais qui indiquent clairement un dysfonctionnement organique prononcé (par exemple infiltration graisseuse grave du foie, nécrose tubulaire aiguë grave du rein, gastrite ulcérateuse), ou
    - mise en évidence d'une mortalité cellulaire importante dans des organes vitaux incapables de se régénérer (par exemple fibrose du myocarde ou dégénérescence rétrograde d'un nerf) ou dans les populations de cellules souches (par exemple aplasie ou hypoplasie de la moelle osseuse).

Les preuves mentionnées ci-dessus seront la plupart du temps obtenues par des tests chez des animaux. Lorsque l'on considère les données issues de l'expérience pratique, une attention particulière doit être accordée aux niveaux d'exposition.

## **II. Classification des substances présentant une toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition répétée) selon le règlement CLP**

### **II.1 Définitions<sup>1</sup>**

Par «toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition répétée)», on entend une toxicité spécifique des organes cibles, résultant d'expositions répétées à une substance ou à un mélange. Ce concept recouvre tous les effets marquants susceptibles d'altérer le fonctionnement, qu'ils soient réversibles ou irréversibles, immédiats et/ou retardés. Toutefois, d'autres effets toxiques spécifiques traités en particulier aux sections 3.1 à 3.8 et à la section 3.10 (Annexe I ; partie 3) ne sont pas inclus dans cette définition.

Cette classe identifie les substances considérées comme des toxiques spécifiques affectant un organe cible et qui, de ce fait, risquent d'avoir des effets néfastes sur la santé des personnes qui y sont exposées.

Les effets néfastes en cause sont les effets toxiques constants et identifiables chez l'être humain 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 qui provoquent de graves altérations de la biochimie ou de l'hématologie de l'organisme, étant entendu que ces altérations doivent être transposables à la santé humaine.

L'évaluation tient compte non seulement des changements notables subis par un organe ou un système biologique, mais aussi des changements généralisés moins graves touchant plusieurs organes.

La toxicité spécifique pour un organe cible peut produire des effets par toutes les voies d'exposition qui s'appliquent à l'être humain, c'est-à-dire essentiellement par voie orale ou cutanée ou par inhalation.

### **II.2 Critères de classification des substances**

#### **II.2.1 Substances des catégories 1 et 2**

La classe de danger «Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée» est différenciée en deux catégories (STOT RE 1 et 2)

Les substances sont classées comme toxiques spécifiques pour un organe cible à la suite d'expositions répétées sur la base d'un jugement d'experts qui évalue la force probante 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 et qui sont mentionnées plus loin. Elles

---

<sup>1</sup> Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006, Annexe I : Prescriptions relatives à la classification et l'étiquetage des substances et mélanges dangereux, Partie 3 - Dangers pour la santé, § 3.9 : Toxicité spécifique pour certains organes cible – exposition répétée.

sont alors classées dans l'une des deux catégories de ce type de toxicité, selon la nature et la gravité du ou des effets observés :

*Tableau I : Catégories pour la toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée*

Catégories	Critères
<p><b>Catégorie 1</b></p>	<p>Substances ayant produit des effets toxiques notables chez des êtres humains ou dont il y a lieu de penser, sur la base de données provenant d'études sur des animaux, qu'elles peuvent être gravement toxiques pour l'être humain à la suite d'expositions répétées.</p> <p>Les substances sont classées dans la catégorie 1 comme étant de toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition répétée) sur la base:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— de données fiables et de bonne qualité, obtenues par des études de cas humains ou des études épidémiologiques, ou,</li> <li>— d'études animales appropriées ayant permis d'observer des effets toxiques significatifs et/ou graves transposables à l'être humain, résultant d'une exposition à des concentrations généralement faibles. Les doses/concentrations indicatives mentionnées plus loin (cf. II.2.2) sont à utiliser lors de l'évaluation de la force probante des données.</li> </ul>
<p><b>Catégorie 2</b></p>	<p>Substances dont des études sur des animaux permettent de penser qu'elles peuvent porter préjudice à la santé humaine à la suite d'expositions répétées.</p> <p>Les substances sont classées dans la catégorie 2 comme étant de toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition répétée) sur la base d'études animales appropriées au cours desquelles ont été observés des effets toxiques significatifs transposables à l'être humain, résultant d'une exposition à des concentrations généralement modérées. Les doses/ concentrations indicatives mentionnées plus loin (cf. II.2.2) visent à faciliter la classification.</p> <p>Dans des cas exceptionnels, la classification d'une substance dans la catégorie 2 pourra aussi se fonder sur des données humaines.</p>

**Note :** Il convient de déterminer le principal organe cible affecté par la toxicité et de classer ensuite les substances en conséquence, en hépatotoxiques, neurotoxiques, etc. Il convient d'évaluer soigneusement les données et, si possible, de ne pas retenir les effets secondaires (une substance hépatotoxique peut produire des effets secondaires sur les systèmes nerveux ou gastro-intestinal).

La voie ou les voies d'exposition par laquelle la substance classée provoque des effets néfastes sont identifiées.

L'évaluation des effets de toxicité spécifique pour un organe cible qui nécessitent une classification se fonde sur la force probante de toutes les données incluant les incidents concernant des êtres humains, l'épidémiologie et des études réalisées chez des animaux de laboratoire. À cet effet, il convient d'exploiter l'ensemble des données de toxicologie industrielle, accumulées au cours du temps. L'évaluation s'appuie sur toutes les données existantes.

Les informations requises pour évaluer la toxicité spécifique pour un organe cible proviennent de cas d'expositions répétées d'êtres humains, tels que l'exposition à domicile, sur le lieu de travail ou dans l'environnement, ou d'études chez des animaux de laboratoire. Les études réalisées chez des rats ou des souris dont proviennent habituellement ces informations sont des études portant sur 28 jours, 90 jours ou sur toute la durée de la vie (jusqu'à deux ans) et comportant des analyses

hématologiques et de biochimie clinique, ainsi que des examens macroscopiques et microscopiques détaillés qui permettent d'identifier les effets toxiques sur les tissus ou organes cibles. S'ils sont disponibles, les résultats d'études à doses répétées pratiquées sur d'autres espèces sont aussi utilisés. D'autres études d'exposition de longue durée, telles que des études de cancérogénicité, de neurotoxicité et de toxicité pour la reproduction, peuvent également livrer des indices de toxicité spécifique pour un organe cible, susceptibles d'être pris en compte pour déterminer la classification.

Les effets toxiques suivants sur les humains et/ou les animaux notamment, mais pas seulement, sont pris en considération :

- a) la morbidité ou la mort résultant d'expositions répétées de longue durée ;
- b) des changements fonctionnels significatifs affectant les systèmes nerveux central ou périphérique ou d'autres systèmes organiques, y compris des signes de dépression du système nerveux central et des effets sur les sens ;
- c) tout changement indésirable, constant et notable, révélé par la biochimie clinique, l'hématologie ou l'analyse des urines;
- d) les altérations graves des organes, observables à l'autopsie et/ou constatées ou confirmées ultérieurement lors de l'examen microscopique;
- e) la nécrose multifocale ou diffuse, la fibrose ou la formation de granulomes dans des organes vitaux capables de se régénérer;
- f) des changements morphologiques potentiellement réversibles, mais s'accompagnant d'un dysfonctionnement marqué et clairement démontré d'organes ;
- g) des signes attestant une mort cellulaire étendue dans des organes vitaux incapables de se régénérer.

### **II.2.2 Valeurs indicatives fournies pour faciliter la classification (d'après résultats d'études chez des animaux de laboratoire)**

Les valeurs indicatives se réfèrent aux effets constatés dans une étude de toxicité classique de 90 jours, réalisée chez des rats. Elles peuvent servir de base à l'extrapolation de valeurs indicatives équivalentes pour des études de toxicité de durée différente, l'extrapolation de la dose et de la durée d'exposition s'effectuant suivant la loi de Haber pour l'inhalation, selon laquelle la dose toxique est pour l'essentiel directement proportionnelle à la concentration et à la durée de l'exposition. L'évaluation est effectuée au cas par cas : pour une étude de 28 jours, les valeurs indicatives indiquées ci-dessous sont multipliées par trois.

En conséquence, une classification dans la catégorie 1 est applicable lorsque l'on observe des effets toxiques importants lors d'une étude de 90 jours à doses répétées sur des animaux et atteignant ou dépassant les valeurs indicatives (C), présentées au tableau ci-dessous :

*Tableau II : Valeurs indicatives destinées à faciliter la classification dans la catégorie 1*

<b>Voie d'exposition</b>	<b>Unités</b>	<b>Valeurs indicatives (dose/concentration)</b>
<b>Orale (rat)</b>	mg/kg de poids corporel/jour	C ≤ 10
<b>Cutanée (rat ou lapin)</b>	mg/kg de poids corporel/jour	C ≤ 20
<b>Inhalation (rat) gaz</b>	ppmV/6 h/jour	C ≤ 50
<b>Inhalation (rat) vapeur</b>	mg/litre/6 h/jour	C ≤ 0,2
<b>Inhalation (rat) poussière/brouillard/fumées</b>	mg/litre/6 h/jour	C ≤ 0,02

Une classification dans la catégorie 2 est applicable lorsque l'on observe des effets toxiques importants lors d'une étude de 90 jours à doses répétées sur des animaux et se situant dans l'intervalle de valeurs indicatives, présentées au tableau ci-dessous :

*Tableau III : Valeurs indicatives destinées à faciliter la classification dans la catégorie 2*

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

Ces valeurs sont données à titre indicatif et visent à faciliter les décisions de classification mais ne doivent pas être considérées comme des valeurs de démarcation strictes.

Les données humaines positives priment les données animales, indépendamment de la dose probable.

Une substance dont la toxicité spécifique pour un organe cible n'a pas fait l'objet d'essais peut être classée s'il existe des données se rapportant à une relation structure-activité validée et un jugement d'experts permettant une extrapolation à partir d'une structure analogue déjà classée, et si cette extrapolation est solidement étayée par d'autres facteurs importants, tels que la formation de métabolites communs significatifs.

### II.3 Critères de classification des mélanges

Comme les substances, ils sont classés en fonction de leur toxicité spécifique pour un organe cible à la suite d'une exposition répétée.

- *Lorsqu'il existe des données sur le mélange comme tel*

Lorsqu'il existe sur le mélange des données fiables et de bonne qualité, provenant d'expériences humaines ou d'études appropriées sur des animaux, conformément aux critères applicables aux substances, le mélange est classé sur la base de la force probante de ces données. En évaluant les données sur les mélanges, il y a lieu de veiller à ce que la dose appliquée, la durée, l'observation ou l'analyse ne rendent pas les résultats peu concluants.

- *Lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel : principes d'extrapolation (cf. Annexe I - section 1.1.3)*
- *Lorsqu'il existe des données sur les composants ou sur certains d'entre eux*

S'il n'existe pas de données ou de résultats expérimentaux fiables concernant le mélange lui-même et que les principes d'extrapolation ne peuvent s'appliquer en vue de la classification, celle-ci se fonde sur celle des composants. Dans ce cas, le mélange est classé comme toxique spécifique pour un organe cible (l'organe étant spécifié) à la suite d'une exposition répétée, s'il contient au moins un composant classé comme toxique spécifique pour certains organes cibles (catégorie 1 ou 2) à une concentration égale ou supérieure à la limite de concentration générique indiquée au tableau ci-dessous pour les catégories 1 et 2 respectivement.

*Tableau IV : Limites de concentration génériques des composants d'un mélange classés comme toxiques spécifiques pour certains organes cibles, qui déterminent la classification du mélange dans les catégories 1 ou 2*

Composant classé comme :	Limites de concentration génériques déterminant la classification du mélange en :	
	Catégorie 1	Catégorie 2
<b>Catégorie 1</b> <b>Toxique spécifique pour certains organes cibles</b>	Concentration $\geq 10\%$	$1,0\% \leq \text{concentration} < 10\%$
<b>Catégorie 2</b> <b>Toxique spécifique pour certains organes cibles</b>		Concentration $\geq 10\%$ (note 1)





**Note 1 :** Si la concentration d'un toxique spécifique pour certains organes cibles de la catégorie 2 dans le mélange est supérieure ou égale à 1,0 %, une fiche de données de sécurité est remise, à la demande, pour le mélange.

En présence d'une combinaison de toxiques affectant plus d'un système organique, il convient de surveiller les interactions synergiques ou stimulatrices, car certaines substances peuvent être toxiques pour un organe cible à une concentration inférieure à 1 % si le mélange contient d'autres composants dont il est avéré qu'ils stimulent cet effet toxique.

## II.4 Etiquetage

*Tableau V : Eléments d'étiquetage relatifs à la toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition répétée*

Classification	Catégorie 1	Catégorie 2
Pictogrammes SGH		
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	H372 : Risque avéré d'effets graves pour les organes (indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	H373 : Risque présumé d'effets graves pour les organes (indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)
Conseil de prudence - Prévention	P260 P264 P270	P260
Conseil de prudence – Intervention	P314	P314
Conseil de prudence – Stockage		
Conseil de prudence - Elimination	P501	P501

### Conseils de prudence - Prévention

P260 : Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols

P264 : Se laver...soigneusement après manipulation

P270 : Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant le produit





### Conseils de prudence - Intervention

P314 : Consulter un médecin en cas de malaise

### Conseils de prudence - Elimination

P501 : Éliminer le contenu/récipient dans ...

### III. Résumé et comparaison des méthodes d'évaluation

	Arrêté du 20 avril 1994 modifié		Règlement CLP	
	Substances toxiques	Substances nocives	Catégorie 1 (STOT RE 1)	Catégorie 2 (STOT RE 2)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 T R48/23,24,25	 Xn R48/20,21,22	 H372 : risque avéré d'effets graves pour les organes	 H373 : risque présumé d'effets graves pour les organes
<b>Critères et méthodes</b>	<p><b>Etude de toxicité répétée chez l'animal</b> : exemple 90 jours - voie orale :</p> <p>Dose à laquelle l'effet est observé chez le rat &lt; 5 mg/kg</p> <p>Méthodes d'essais <i>in vitro</i> validées cf. Annexe V (voie orale : B7,B26, B30, voie cutanée : B9,B28, voie inhalation : B8,B29, B30)</p>	<p><b>Etude de toxicité répétée chez l'animal</b> : exemple 90 jours - voie orale :</p> <p>Dose à laquelle l'effet est observé chez le rat : 5 mg/kg &lt; dose &lt; 50 mg/kg</p> <p>Méthodes d'essais <i>in vitro</i> validées cf. Annexe V (voie orale : B7,B26, B30, voie cutanée : B9,B28, voie inhalation : B8,B29, B30)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Données fiables de bonne qualité, études de cas humains ou épidémiologiques</li> <li>- Etudes animales appropriées (de toxicité répétée - rat ou souris) avec effets transposables à l'homme</li> <li>Dose généralement faible : &lt; 10 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes animales appropriées (de toxicité répétée - rat ou souris) avec effets transposables à l'homme</li> <li>Dose modérée 10 &lt; dose &lt; 100 mg/kg</li> <li>- Exceptionnellement données humaines</li> </ul>
			Classification sur la base du jugement d'expert, évaluer toutes les données disponibles avec valeurs indicatives et classer en catégorie 1 ou 2 selon la nature et la gravité des effets.	

## **IV. Impact potentiel du changement de classification des substances/préparations présentant une toxicité spécifique pour certains organes après exposition répétée**

### **IV.1 Modifications de la définition**

Cette classe de danger est nouvellement introduite dans le CLP et n'existait pas dans la directive 67/548/CE, elle ne peut donc être comparée à la définition figurant dans la directive préexistante. Toutefois, cette nouvelle classe de danger fait référence à deux points, évalués séparément au sein de la directive 67/548/CE.

### **IV.2 Impact de la modification des critères de classification**

Les critères de classification dans les deux systèmes sont difficilement comparables puisque la classe de danger introduite dans le CLP « toxicité spécifique pour certains organes » n'existait pas dans la directive 67/548/CE. Certains points ont néanmoins pu être comparés et des divergences en ressortent :

- le CLP préconise pour la catégorie 1, de se baser sur des données humaines, tandis que le classement T de la directive 67/548/CE est basé sur des études animales de toxicité répétée ;
- les seuils de doses pour les catégories 1 et 2 sont abaissés dans le CLP (plus protecteur) par rapport aux seuils permettant les classifications T et Xn lors de lésions apparaissant en cas d'exposition répétée ou prolongée dans la directive 67/548/CE ;
- les mentions de danger (phrases H) préconisées par le CLP permettent de préciser le ou les organes cibles ainsi que la voie d'exposition, alors que les phrases de risque de la directive 67/548/CE ne précisaient que la voie d'exposition ;
- le CLP propose des limites de concentration génériques pour le classement des mélanges.

### **IV.3 Impact des changements des méthodes d'évaluation**

Dans la directive 67/548/CE, les données humaines n'entraient pas dans les données à évaluer pour le classement des substances/préparations présentant une toxicité spécifique pour certains organes après exposition répétée. Dans le CLP, les données humaines donnent systématiquement lieu à un classement en catégorie 1 (exceptionnellement en catégorie 2).

Les données animales requises pour la classification « toxicité spécifique pour certains organes – exposition répétée » dans le CLP sont les études de toxicité aiguë habituelles réalisées sur rat ou souris et déjà mentionnées dans la directive 440/2008/CE (B7, B26, B30 par exemple pour la voie orale).

## V. Exemples

Le tableau suivant rassemble des exemples de substances spécifiquement toxiques pour certains organes cibles après une exposition répétée disponibles dans l'annexe VI du règlement CLP.

*Notre analyse est basée sur le tableau 3.1 de l'annexe VI – Classification et étiquetage harmonisé pour certaines substances dangereuses – du Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives n°67/548/CEE et n°1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.*

*Tableau VI : Exemples de substances spécifiquement toxiques pour certains organes cibles après une exposition répétée*

Produit			Class. selon le règlement CLP, Annexe VI, Tab. 3.1				Class. selon l'annexe I de la directive 67/548/CEE – Règl. CLP, Annexe VI, Tab. 3.2
			Classification		Etiquetage		
Identification chimique internationale	N°CE	N°CAS	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogramme et mentions d'avertissement	Mention de danger	
tetradecylammonium bis(1-(5-chloro-2-oxidophenylazo)-2-naphtholato)chromate(1-)	405-110-6	88377-66-6	STOT RE 2 Aquatic Chronic 4	H373 H413	GHS08 Attention	H373 H413	Xn R: 48/22-53 S: (2-)22-36-61
molybdenum trioxide	215-204-7	1313-27-5	STOT RE 2 Eye Irrit. 2 STOT SE 3	H373 H319 H335	GHS08 GHS07 Attention	H373 H319 H335	Xn R: 36/37-48/20/22 S: (2-)22-25
trioctylstannane	413-320-4	869-59-0	STOT RE 1 Skin Irrit. 2 Aquatic Chronic 4	H372 H315 H413	GHS08 GHS07 Danger	H372 H315 H413	T R: 38-48/25-53 S: (1/2-)23-36/37-45-61
chloromethane; methyl chloride	200-817-4	74-87-3	Flam. Gas 1 Press. Gas Carc. 2 STOT RE 2	H220 H351 H373	GHS02 GHS04 GHS08 Danger	H220 H351 H373	F+; Xn R: 12-40-48/20 S: (2-)9-16-33
pentachloroethane	200-925-1	76-01-7	Carc. 2 STOT RE 1 Aquatic Chronic 2	H351 H372 H411	GHS08 GHS09 Danger	H351 H372 H411	T; N R: 40-48/23-51/53 S: (1/2-)23-36/37-45-61
diphacinone (ISO)	201-434-5	82-66-6	Acute Tox. 2 STOT RE 1	H300 H372	GHS06 GHS08 Danger	H300 H372	T+ R: 28-48/23/24/25 S: (1/2-)36/37-45
3'-(3-acetyl-4-hydroxyphenyl)-1,1-diethylurea	411-970-3	79881-89-3	Acute Tox. 4 STOT RE 2	H302 H373	GHS08 GHS07 Attention	H302 H373	Xn R: 22-48/22 S: (2-)22-36

## **VI. Synthèse pratique**

**La classe de danger toxicité spécifique pour certains organes après exposition répétée n'existait pas dans la réglementation CE préexistante, elle est nouvellement introduite dans le règlement CLP. Cette nouvelle classe de danger fait référence à deux points, évalués séparément au sein de la directive 67/548/CE.**

**Dans cette nouvelle classe, les données humaines sont mises en avant dans l'évaluation du danger selon le CLP.**

**Les seuils de doses pour les catégories 1 et 2 sont abaissés dans le CLP par rapport aux seuils permettant les classifications T et Xn dans la directive 67/548/CE.**

**L'étiquetage préconisé par le CLP permet de préciser la voie d'exposition et l'organe cible (clarification).**

**Le CLP propose des limites de concentration génériques pour la classification des mélanges.**

## ANNEXE IX

### FICHE TOXICITE SPECIFIQUE POUR CERTAINS ORGANES CIBLES EXPOSITION UNIQUE

Dans cette fiche, nous comparons les méthodes et critères introduits par le règlement CLP avec ceux utilisés jusqu'alors, pour évaluer les dangers pour la santé humaine et plus précisément **la toxicité spécifique pour certains organes cibles après une exposition unique**, en mettant en évidence l'impact de ce nouveau système sur la classification.

# I. Classification des substances spécifiquement toxique pour certains organes cibles après une exposition unique issue de la directive 67/548/CEE (29<sup>ème</sup> ATP, adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE)

La classe de danger « toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique » est propre au CLP, elle regroupe plusieurs points évalués séparément dans la directive 67/548/CEE (R39 / R68 / R37 / R67).

## I.1 Substances et préparations très toxiques

Les produits classés très toxiques, sont associés au symbole T+ et l'indication de danger « très toxique » :



**T+:** Très toxique

et aux phrases de risque R39/(voie d'exposition). Il s'agit de produits ayant des effets irréversibles après une seule exposition.

### **R39 : danger d'effets irréversibles très graves**

Preuves très nettes de ce que les effets irréversibles, différents des effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, peuvent être provoqués par une seule exposition par une voie adéquate.

Pour indiquer le mode d'administration/exposition, il est utilisé une des phrases combinées suivantes :

- R39/26 (Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation),
- R39/27 (Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau),
- R39/28 (Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves en cas d'ingestion),
- R39/26/27, R39/26/28, R39/27/28, R39/26/27/28

## I.2 Substances et préparations toxiques

Les produits classés toxiques, sont associés au symbole T et l'indication de danger « Toxique » :



**T: Toxique**

et aux phrases de risque R39/(voie d'exposition). Il s'agit de produits ayant des effets irréversibles après une seule exposition.

### **R39 : danger d'effets irréversibles très graves**

Preuves très nettes de ce que les effets irréversibles, différents des effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, peuvent être provoqués par une seule exposition par une voie adéquate.

Pour indiquer le mode d'administration/exposition, il est utilisé une des phrases combinées suivantes :

- R39/23 (Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation),
- R39/24 (Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau),
- R39/25 (Toxique : danger d'effets irréversibles très graves en cas d'ingestion),
- R39/23/24, R39/23/25, R39/24/25, R39/23/24/25

## I.3 Substances et préparations nocives

Les produits classés nocifs, sont associés au symbole Xn et l'indication de danger « Nocif » :



**Xn: Nocif**

et aux phrases de risque R68/(voie d'exposition). Il s'agit de produits pouvant avoir des effets irréversibles après une seule exposition.

### **R68 : possibilité d'effets irréversibles**

Preuves très nettes de ce que des dommages irréversibles, différents des effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, peuvent être provoqués par une seule exposition par une voie adéquate.



Pour indiquer le mode d'administration/exposition, il est utilisé une des phrases combinées suivantes :

- R68/20 (Nocif : possibilité d'effets irréversibles par inhalation),
- R68/21 (Nocif : possibilité d'effets irréversibles par contact avec la peau),
- R68/22 (Nocif : possibilité d'effets irréversibles par ingestion),
- R68/20/21, R68/20/22, R68/21/22, R68/20/21/22

#### **I.4 Substances et préparations irritantes (système respiratoire)**

Les substances et préparations irritantes sont caractérisées par le symbole « Xi » et l'indication de danger « irritant » :



***Xi: irritant***

La phrase de risque suivante est attribuée conformément aux critères donnés ci-dessous :

#### **R37 : irritant pour les voies respiratoires**

Substances et préparations qui causent une irritation grave du système respiratoire, sur la base :

- d'observations chez l'homme. Les effets entraînant cette classification sont réversibles et généralement limités aux voies respiratoires supérieures.
- de résultats positifs obtenus au cours d'essais appropriés chez l'animal. Ils peuvent inclure des données obtenues dans un test de toxicité générale, notamment des données histopathologiques concernant le système respiratoire. On peut également utiliser des données obtenues à partir de la mesure de la bradypnée expérimentale pour évaluer l'irritation des voies respiratoires.

#### **I.5 Autres**

#### **R67 : L'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges**

Substances et préparations volatiles contenant des substances qui, par inhalation, peuvent provoquer des symptômes caractérisés de dépression du système nerveux central et qui ne sont pas déjà classées d'après leur toxicité aiguë en cas d'inhalation (R20, R23, R26, R68/20, R39/23 ou R39/26).

Les éléments de preuve suivants sont utilisables :

- a) Etudes chez les animaux mettant en évidence des symptômes caractérisés de dépression du système nerveux central tels qu'effets narcotiques, léthargie, atteinte de la coordination (y compris perte du réflexe de redressement) et ataxie :
  - à des concentrations ne dépassant pas 20 mg/L pour une exposition de 4 heures, ou
  - si le rapport entre la concentration provoquant l'effet à  $\leq 4$  heures et la concentration de la vapeur saturante à 20°C est inférieure ou égale à 1/10
- b) Expérience pratique chez l'homme (par exemple narcose, somnolence, vigilance réduite, perte de réflexes, manque de coordination, vertiges), sur la base de rapports dûment circonstanciés, dans des conditions d'exposition comparables à celles provoquant les effets précités chez les animaux.

## **II. Classification des substances présentant une toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition unique) selon le règlement CLP**

### **II.1 Définitions<sup>1</sup>**

Il s'agit de la toxicité spécifique non létale pour certains organes cibles, résultant d'une exposition unique à une substance ou à un mélange. Ce concept recouvre tous les effets marquants susceptibles d'altérer le fonctionnement, qu'ils soient réversibles ou irréversibles, immédiats et/ou retardés, et non traités en particulier aux sections 3.1 à 3.7 et à la section 3.10 (Annexe I ; partie 3) concernant les autres classes de dangers.

Cette classe identifie les substances ou mélanges considérés comme des toxiques spécifiques affectant un organe cible et qui, de ce fait, risquent de nuire à la santé des personnes qui y sont exposées.

Les effets néfastes pour la santé provoqués par une seule exposition sont les effets toxiques constants et identifiables chez l'être humain ou, chez les animaux de laboratoire, des changements toxicologiques importants qui affectent le fonctionnement ou la morphologie d'un tissu ou d'un organe, ou provoquent de graves altérations de la biochimie ou de l'hématologie de l'organisme, étant entendu que ces altérations doivent être transposables à l'être humain.

L'évaluation tient compte non seulement des changements notables subis par un organe ou un système biologique, mais aussi des changements généralisés moins graves touchant plusieurs organes.

La toxicité spécifique pour un organe cible peut produire ses effets par toutes les voies d'exposition qui s'appliquent à l'être humain, c'est-à-dire essentiellement par voie orale, cutanée ou par inhalation.

### **II.2 Critères de classification des substances**

La classe de danger «Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique» est différenciée en :

- toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique, catégories 1 et 2 (STOT SE 1 et 2)
- toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique, catégorie 3 (STOT SE 3)

---

<sup>1</sup> Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006, Annexe I : Prescriptions relatives à la classification et l'étiquetage des substances et mélanges dangereux, Partie 3 - Dangers pour la santé, § 3.8 : Toxicité spécifique pour certains organes cible – exposition unique.

*Tableau I : Catégories pour la toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique*

<b>Catégories</b>	<b>Critères</b>
<b>Catégorie 1</b>	<p>Substances ayant produit des effets toxiques notables chez des êtres humains ou dont il y a lieu de supposer, sur la base de données provenant d'études animales, qu'elles peuvent être gravement toxiques pour l'être humain, à la suite d'une exposition unique.</p> <p>Les substances sont classées dans la catégorie 1 comme étant de toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition unique) sur la base :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de données fiables et de bonne qualité, obtenues par des études de cas humains ou des études épidémiologiques, ou,</li> <li>- d'études animales appropriées ayant permis d'observer des effets toxiques significatifs et/ou graves transposables à l'être humain, résultant d'une exposition à des concentrations généralement faibles. Les doses/concentrations indicatives mentionnées dans le règlement CLP (cf. 3.8.2.1.9) sont à utiliser lors de l'évaluation de la force probante des données.</li> </ul>
<b>Catégorie 2</b>	<p>Substances dont des études animales donnent à penser qu'elles peuvent porter préjudice à la santé humaine à la suite d'une exposition unique.</p> <p>Les substances sont classées dans la catégorie 2 comme étant de toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition unique) sur la base d'études appropriées chez des animaux, ayant permis d'observer des effets toxiques significatifs transposables à l'être humain, à la suite d'une exposition à des concentrations généralement modérées. Les doses/concentrations indicatives mentionnées dans le règlement CLP (cf. 3.8.2.1.9) visent à faciliter la classification.</p> <p>Dans des cas exceptionnels, le classement d'une substance dans la catégorie 2 peut aussi se fonder sur des données humaines.</p>
<b>Catégorie 3</b>	<p>Effets passagers sur certains organes cibles.</p> <p>Cette catégorie n'inclut que les effets narcotiques et l'irritation des voies respiratoires. Ces effets sur des organes cibles sont provoqués par une substance qui ne répond pas aux critères des catégories 1 ou 2 ci-dessus. Il s'agit d'effets qui altèrent une fonction humaine durant une courte période suivant l'exposition et dont l'être humain peut se remettre dans un délai raisonnable sans conserver de modification structurelle ou fonctionnelle significative. Les substances sont classées spécifiquement en fonction de ces effets (cf. II.2.2).</p>

**Note :** Il convient de déterminer le principal organe cible affecté par la toxicité et de classer ensuite les substances en conséquence, en hépatotoxiques, neurotoxiques, etc. Il convient d'évaluer soigneusement les données et, si possible, de ne pas retenir les effets secondaires (une substance hépatotoxique peut, par exemple, produire des effets secondaires sur les systèmes nerveux ou gastro-intestinal).

### **II.2.1 Substances des catégories 1 et 2**

Par recours à un jugement d'expert, les substances sont classées dans la catégorie 1 ou 2 selon que les effets sont immédiats ou retardés, compte tenu de la force probante de toutes les données disponibles (incluant incidents impliquant des êtres

humains, épidémiologie, études réalisées chez des animaux), selon la gravité des effets observés et en s'aidant des « valeurs indicatives » fournies ci-dessous afin de déterminer la dose/concentration dont il est avéré qu'elle produit des effets notables sur la santé :

*Tableau II : Intervalles de valeurs indicatives après des expositions à dose unique*

Voie d'exposition	Unités	Intervalles de valeurs indicatives		
		Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
<b>Orale (rat)</b>	mg/kg de poids corporel	$C \leq 300$	$2\ 000 \geq C > 300$	Les valeurs indicatives ne s'appliquent pas
<b>Cutanée (rat ou lapin)</b>	mg/kg de poids corporel	$C \leq 1\ 000$	$2\ 000 \geq C > 1\ 000$	
<b>Inhalation (rat) gaz</b>	ppmV/4 h	$C \leq 2\ 500$	$20\ 000 \geq C > 2\ 500$	
<b>Inhalation (rat) vapeur</b>	mg/litre/4 h	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$	
<b>Inhalation (rat) poussière/brouillard/fumées</b>	mg/litre/4 h	$C \leq 1,0$	$5,0 \geq C > 1,0$	

**Note :** Les valeurs et intervalles ne sont donnés qu'à titre indicatif; ils sont à prendre en compte lors de l'évaluation de la force probante des données et visent à faciliter les décisions sur la classification, mais ne doivent pas être considérés comme des valeurs de démarcation strictes.

Aucune valeur indicative n'est donnée pour les substances de la catégorie 3, étant donné que cette classification s'appuie essentiellement sur des données humaines. Si des données animales sont disponibles, elles peuvent être incluses dans l'évaluation de la force probante des données.

La ou les voies d'exposition pertinentes par lesquelles la substance classée provoque des effets néfastes sont identifiées.

Les informations nécessaires à l'évaluation de la toxicité spécifique pour un organe cible proviennent de cas d'expositions uniques d'êtres humains, tels qu'une exposition à domicile, sur le lieu de travail ou dans l'environnement, ou d'études chez des animaux. Les études réalisées sur des rats ou des souris, dont proviennent 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 chez d'autres espèces peuvent aussi donner des informations utiles.

Les données doivent montrer qu'il existe un lien entre une exposition unique à la substance et un effet toxique constant et identifiable.

Les effets suivants sur les humains et/ou les animaux doivent être pris en considération en vue d'une classification dans les catégories 1 et 2 :

- morbidité résultant d'une seule exposition,
- changements fonctionnels significatifs (affectant le système nerveux central ou périphérique, d'autres organes et des effets sur les sens),
- modifications biochimiques et hématologiques,

- altérations organiques graves observées à l'autopsie (macro ou microscopiques),
- nécrose multifocale ou diffuse,
- fibrose,
- granulomes dans les organes vitaux,
- changements morphologiques potentiellement réversibles avec dysfonctionnement marqué des organes
- signes de mort cellulaire étendue dans des organes vitaux incapables de se régénérer.

Le cas échéant, une substance dont la toxicité spécifique pour un organe cible n'a pas fait l'objet d'essais peut être classée s'il existe des données se rapportant à une relation structure-activité validée et un jugement d'experts permettant une extrapolation à partir d'une structure analogue déjà classée, et si cette extrapolation est solidement étayée par d'autres facteurs importants, tels que la formation de métabolites communs significatifs.

## **II.2.2 Substances de la catégorie 3 (effets passagers sur certains organes cibles)**

### ***Critères relatifs à l'irritation des voies respiratoires :***

- Effets irritants sur le système respiratoire (rougeur locale, œdème, douleurs..) se manifestant par toux, douleurs, étouffement et difficultés respiratoires. Evaluation essentiellement sur données humaines.
- Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'essais validés chez des animaux portant spécifiquement sur l'irritation des voies respiratoires, mais des informations utiles peuvent être tirées d'essais de toxicité par inhalation à exposition unique ou répétée. Par exemple, les études sur l'animal peuvent apporter une information utile sur les signes cliniques de toxicité (dyspnée, rhinite, etc.) ou l'histopathologie (par exemple, hyperémie, œdème, inflammation mineure, épaissement de la muqueuse), qui sont réversibles et peuvent refléter les symptômes cliniques caractéristiques mentionnés ci-dessus. De telles études sur des animaux peuvent être utilisées lors de l'évaluation de la force probante des données;
- Le test d'Alarie permet d'évaluer le potentiel irritant de substances par voie respiratoire.  
Il n'a pas été validé au niveau international, mais il a été adopté en 1984 par l'American Society for Testing and Materials (ASTM). Les résultats issus de ce test ne sont alors donnés qu'à titre indicatif et ne peuvent pas être utilisés tel quel pour la classification.
- Cette classification spéciale n'est à utiliser qu'en l'absence d'effets organiques plus graves, notamment sur le système respiratoire.

**Note :** Le test d'Alarie est basé sur le fait que les irritants sensoriels stimulent les terminaisons nerveuses de la muqueuse nasale et provoquent une sensation de brûlure. Chez la souris, les irritants respiratoires induisent une diminution de la fréquence respiratoire qui est fonction de la concentration de l'agent irritant auquel est exposé l'animal. Il est donc possible en exposant des souris à des concentrations connues d'un agent irritant d'établir des courbes effets-concentrations qui permettent de définir la concentration d'agent irritant responsable d'une diminution de 50% de la fréquence respiratoire (RD.sub.50).

## **Critères relatifs aux effets narcotiques**

- Dépression du système nerveux central, recouvrant des effets narcotiques chez l'homme : une somnolence, une narcose, une diminution de la vigilance, une perte de réflexe, un manque de coordination, des vertiges, des violents maux de tête, des nausées entraînant des troubles du jugement, des étourdissements, une irritabilité, de la fatigue, des troubles de la mémoire, un affaiblissement de la perception, de la coordination et du temps de réaction, une somnolence.
- Les effets narcotiques observés chez les animaux peuvent inclure la léthargie, le manque de coordination, la perte du réflexe de redressement, et de l'ataxie. Si ces effets ne sont pas passagers, ils sont considérés comme un motif de classification dans les catégories 1 ou 2 pour la toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique.

### **II.3 Critères de classification des mélanges**

Comme les substances, ils sont classés en fonction de leur toxicité spécifique pour un organe cible à la suite d'une exposition unique.

- *Lorsqu'il existe des données sur le mélange comme tel*

Lorsqu'il existe sur le mélange des données fiables et de bonne qualité, provenant d'expériences humaines ou d'études appropriées chez des animaux, conformément aux critères applicables aux substances, le mélange est classé sur la base de la force probante de ces données. En évaluant les données sur les mélanges, il y a lieu de veiller à ce que la dose appliquée, la durée, l'observation ou l'analyse ne rendent pas les résultats peu concluants.

- *Lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel : principes d'extrapolation (cf. Annexe I - section 1.1.3)*

Si la toxicité spécifique du mélange pour un organe cible n'a pas fait l'objet d'essais, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais réalisés sur des mélanges similaires pour caractériser valablement les dangers du mélange, ces données sont exploitées conformément aux règles d'extrapolation exposées à la section 1.1.3 du règlement CLP.

- *Lorsqu'il existe des données sur les composants ou sur certains d'entre eux*

S'il n'existe pas de données ou de résultats expérimentaux fiables concernant le mélange lui-même et que les principes d'extrapolation ne peuvent s'appliquer en vue de la classification, celle-ci se fonde sur celle des composants. Dans ce cas, le mélange est classé comme toxique spécifique pour un organe cible (l'organe étant spécifié) à la suite d'une exposition unique, s'il contient au moins un composant classé comme toxique spécifique pour un organe cible (catégorie 1 ou 2) à une concentration égale ou supérieure à la limite de concentration générique indiquée au tableau ci-après pour les catégories 1 et 2 respectivement.

Les mélanges sont classés séparément selon que la toxicité résulte d'une dose unique et/ou de doses répétées.

*Tableau III : Limites de concentration génériques des composants d'un mélange classés comme toxiques spécifiques pour certains organes cibles, qui déterminent la classification du mélange dans les catégories 1 ou 2*

Composant classé comme :	Limites de concentration génériques déterminant la classification du mélange en :	
	Catégorie 1	Catégorie 2
<b>Catégorie 1</b> <b>Toxique spécifique pour certains organes cibles</b>	Concentration $\geq$ 10 %	1,0 % $\leq$ concentration < 10 %
<b>Catégorie 2</b> <b>Toxique spécifique pour certains organes cibles</b>		Concentration $\geq$ 10 % (voir note ci-dessous)

**Note :** Si la concentration d'un toxique spécifique pour certains organes cibles de la catégorie 2 dans le mélange est supérieure ou égale à 1,0 %, une fiche de données de sécurité est remise, à la demande, pour le mélange.




En présence d'une combinaison de toxiques affectant plus d'un système organique, il convient de surveiller les interactions synergiques ou stimulatrices, car certaines substances peuvent être toxiques pour un organe cible à une concentration inférieure à 1 % si le mélange contient d'autres composants dont il est avéré qu'ils stimulent cet effet toxique.

L'extrapolation des données sur la toxicité d'un mélange contenant un ou plusieurs composants de la catégorie 3 doit être effectuée avec prudence. Une limite de concentration générique de 20 % est appropriée, mais cette limite de concentration peut être supérieure ou inférieure en fonction de la nature du ou des composants de la catégorie 3, et certains effets, tels que l'irritation des voies respiratoires, peuvent ne pas se déclencher au-dessous d'une certaine concentration, tandis que d'autres, tels que les effets narcotiques, peuvent apparaître en-deçà du seuil de 20 %. Dans ce domaine, il y a lieu de recourir au jugement d'experts.



## II.4 Etiquetage

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

Classification	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
Pictogrammes SGH			
Mention d'avertissement	Danger	Attention	Attention
Mention de danger	H370 : Risque avéré d'effets graves pour les organes (ou indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus) (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	H371 : Risque présumé d'effets graves pour les organes (ou indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus) (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	H335 : Peut irriter les voies respiratoires H336 : Peut provoquer somnolence ou vertiges
Conseil de prudence - Prévention	P260 P264 P270	P260 P264 P270	P261 P271
Conseil de prudence – Intervention	P307 + P311 P321	P309 + P311	P304 + P340 P312
Conseil de prudence – Stockage	P405	P405	P403 + P 233 P405
Conseil de prudence - Elimination	P501	P501	P501

### Conseils de prudence - Prévention

P260 : Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols

P261 : Eviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols

P264 : Se laver...soigneusement après manipulation

P270 : Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant le produit

P271 : Utiliser seulement en plein air ou dans un endroit bien ventilé

### Conseils de prudence - Intervention

P304 : EN CAS D'INHALATION

P307 : EN CAS d'exposition

P309 : EN CAS d'exposition ou d'un malaise

P311 : Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin

P312 : Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise

P321 : Traitement spécifique (voir... sur cette étiquette)

P340 : Transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer

**Conseils de prudence - Stockage**

P233 : Maintenir le récipient fermé de manière étanche








P403 : Stocker dans un endroit bien ventilé

P405 : Garder sous clef

**Conseils de prudence - Elimination**

P501 : Éliminer le contenu/récipient dans ...

### III. Résumé et comparaison des méthodes d'évaluation

	1. Arrêté du 20 avril 1994 modifié				Règlement CLP			
	Substances très toxiques	Substances toxiques	Substances nocives	Substances irritantes (voies respiratoires)		Catégorie 1 (STOT SE 1)	Catégorie 2 (STOT SE 2)	Catégorie 3 (STOT SE 3)
<b>Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger</b>	 T+ R39/26,27,28	 T R39/23,24,25	 Xn R68/20,21,22	 Xi R37	R67	 H370 : risque avéré d'effets graves pour les organes	 H371 : risque présumé d'effets graves pour les organes	 H335 : peut irriter les voies respiratoires H336 : peut provoquer somnolence ou vertiges
<b>Critères et méthodes</b>	<p>Etude de toxicité aiguë chez l'animal : exemple pour la voie orale :</p> <p>DL50 rat <math>\leq</math> 25 mg/kg            Méthodes d'essais <i>in vitro</i> validées (B1bis et B1ter, cf. Annexe V)</p>	<p>Etude de toxicité aiguë chez l'animal : exemple voie orale :</p> <p>25 &lt; DL50 rat &lt; 200 mg/kg            Méthodes d'essais <i>in vitro</i> validées (B1bis et B1ter, cf. Annexe V)</p>	<p>Etude de toxicité aiguë chez l'animal : exemple voie orale :</p> <p>200 &lt; DL50 rat &lt; 2000 mg/kg            Méthodes d'essais <i>in vitro</i> validées (B1bis et B1ter, cf. Annexe V)</p>	<p><b>Irritation respiratoire</b></p> <p>Basée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Observations chez l'homme. Effets généralement réversibles et limités aux voies respiratoires supérieures.</li> <li>- Résultats positifs obtenus sur l'animal pouvant inclure des données de toxicité générale, ou la mesure de la bradypnée expérimentale par exemple</li> </ul>	<p><b>Inhalation de vapeur pouvant provoquer somnolence et vertiges</b></p> <p>Basé sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes sur animaux avec dépression du SNC (narcose, léthargie, manque de coordination et ataxie), à des concentrations &lt; 20 mg/L, expo de 4 h</li> <li>- Expérience sur l'homme, dans des conditions d'exposition comparables à celles provoquant les effets précités sur les animaux.</li> </ul>	<p><b>Effets constants:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Données fiables de bonne qualité, études de cas humains ou épidémiologiques</li> <li>- Etudes animales appropriées (de toxicité aiguë - rat ou souris) avec effets transposables à l'homme</li> <li>- Dose assez faible (&lt; 300 mg/kg)</li> </ul>	<p><b>Effets constants:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes animales appropriées (de toxicité aiguë - rat ou souris) avec effets transposables à l'homme</li> <li>- Dose modérée 300 &lt; dose &lt; 2000 mg/kg</li> <li>- Rarement données humaines</li> </ul>	<p><b>Effets transitoires:</b> uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>irritation du tractus respiratoire</b> Effets observés chez l'homme</li> <li>- Pas d'essais validés chez les animaux, mais info peuvent être fournies par étude de toxicité par inhalation ou par le test d'Alarie</li> <li>- <b>effets narcotiques</b> chez l'humain et les animaux (léthargie, manque de coordination, ataxie)</li> </ul>

## **IV. Impact potentiel du changement de classification des substances/préparations présentant une toxicité spécifique pour certains organes après exposition unique**

### **IV.1 Modifications de la définition**

Cette classe de danger est nouvellement introduite dans le CLP et n'existait pas dans la directive 67/548/CE, elle ne peut donc être comparée à la définition figurant dans la directive préexistante. Toutefois, cette nouvelle classe de danger fait référence à plusieurs points, évalués séparément au sein de la directive 67/548/CE, et elle les hiérarchise (effets constants *versus* transitoires).

### **IV.2 Impact de la modification des critères de classification**

Les critères de classification dans les deux systèmes sont difficilement comparables puisque la classe de danger introduite dans le CLP « toxicité spécifique pour certains organes » n'existait pas dans la directive 67/548/CE. Certains points ont néanmoins pu être comparés et des divergences en ressortent :

- le CLP préconise pour la catégorie 1, de se baser sur des données humaines, tandis que les classements T+ et T de la directive 67/548/CE sont basés sur des études animales de toxicité aiguë,
- de 3 classes (T+, T et Xn) dans la directive 67/548/CE, on passe à seulement 2 catégories (1 et 2) dans le CLP,
- les seuils de doses pour les catégories 1 et 2 sont légèrement modifiés dans le CLP par rapport aux seuils permettant les classifications T+, T et Xn dans la directive 67/548/CE,
- les mentions de danger (phrases H) préconisées par le CLP permettent de préciser le ou les organes cibles ainsi que la voie d'exposition, alors que les phrases de risque de la directive 67/548/CE ne précisaient que la voie d'exposition.
- le CLP propose des limites de concentration génériques pour le classement des mélanges,
- en ce qui concerne l'effet narcotique, le critère ne tient pas compte de la dose induisant l'effet, contrairement aux préconisations de la directive 67/548/CE pour le classement R67.

### **IV.3 Impact des changements des méthodes d'évaluation**

Dans la directive 67/548/CE, hormis pour le classement R37, les données humaines n'entraient pas dans les données à évaluer pour le classement des substances/préparations présentant une toxicité spécifique pour certains organes après exposition unique. Dans le CLP, les données humaines donnent systématiquement lieu à un classement en catégorie 1 (exceptionnellement en catégorie 2).

Pour les substances classées dans la catégorie 3 (irritation des voies respiratoires supérieures), le CLP précise qu'il n'existe pas de méthode validée sur des animaux

pour évaluer ce type d'effet en particulier. L'évaluation doit donc s'appuyer essentiellement sur des données humaines mais également à partir du test d'Alarie.

Les données animales requises pour la classification « toxicité spécifique pour certains organes – exposition unique » dans le CLP sont les études de toxicité aiguë habituelles réalisées chez rat ou la souris et déjà mentionnées dans la directive 440/2008/CE (B1bis et B1ter par exemple).

## **V. Exemples**

Le tableau suivant rassemble des exemples de substances spécifiquement toxiques pour certains organes cibles après une exposition unique disponibles dans l'annexe VI du règlement CLP.

*Notre analyse est basée sur le tableau 3.1 de l'annexe VI – Classification et étiquetage harmonisé pour certaines substances dangereuses – du Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives n°67/548/CEE et n°1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.*

Tableau V : Exemples de substances spécifiquement toxiques pour certains organes cibles après une exposition unique

Produit			Class. selon le règlement CLP, Annexe VI, Tab. 3.1				Class. selon l'annexe I de la directive 67/548/CEE – Règl. CLP, Annexe VI, Tab. 3.2
			Classification		Etiquetage		
Identification chimique internationale	N° CE	N° CAS	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogramme et mentions d'avertissement	Mention de danger	
mancozeb	—	8018-01-7	STOT SE 3 Skin Sens. 1	H335 H317	GHS07 Attention	H335 H317	Xi R: 37-43 S: (2-)8-24/25-46
silicon tetrachloride	233-054-0	10026-04-7	Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2	H319 H335 H315	GHS07 Attention	H319 H335 H315	Xi R: 14-36/37/38 S: (2-)7/8-26
disodium metasilicate	229-912-9	6834-92-0	Skin Corr. 1B STOT SE 3	H314 H335	GHS05 GHS07 Danger	H314 H335	C R: 34-37 S: (1/2-)13-24/25-36/37/39-45
mipafox	206-742-3	371-86-8	STOT SE 1	H370	GHS08 Danger	H370	T+ R: 39/26/27/28 S: (1/2-)13-45
cyclopentane-1,2,3,4-tetracarboxylic dianhydride	227-964-7	6053-68-5	Eye Irrit. 2 STOT SE 3	H319 H335	GHS07 Attention	H319 H335	Xi R: 36/37 S: (2-)25
tricresyl phosphate; tritolyl phosphate	201-103-5	78-30-8	STOT SE 1 Aquatic Chronic 2	H370 H411	GHS08 GHS09 Danger	H370 H411	T; N R:39/23/24/25-51/53 S: (1/2-)20/21-28-45-61
lithium sodium [...]disulfonate	418-870-9	154212-58-5	Acute Tox. 4 Acute Tox. 4 Acute Tox. 4 STOT SE 2	H332 H312 H302 H371	GHS08 GHS07 Danger	H332 H312 H302 H371	Xn R: 20/21/22-68/20/21/22 S: (2-)36/37

## **VI. Synthèse pratique**

**La classe de danger toxicité spécifique pour certains organes après exposition unique n'existait pas dans la réglementation CE préexistante, elle est nouvellement introduite dans le règlement CLP. Cette nouvelle classe de danger fait référence à plusieurs points, évalués séparément au sein de la directive 67/548/CE, et elle les hiérarchise (effets constants versus transitoires).**

**Dans cette nouvelle classe, les données humaines sont mises en avant dans l'évaluation du danger selon le CLP.**

**Les seuils de doses pour les catégories 1 et 2 sont légèrement modifiés dans le CLP par rapport aux seuils permettant les classifications T+, T et Xn dans la directive 67/548/CE.**

**L'étiquetage préconisé par le CLP permet de préciser la voie d'exposition et l'organe cible (clarification).**

**Le CLP propose des limites de concentration génériques pour la classification des mélanges.**

## ANNEXE X

### FICHE TOXICITE POUR LA REPRODUCTION

Dans cette fiche, nous comparons les méthodes et critères introduits par le règlement CLP avec ceux utilisés jusqu'alors, pour évaluer les dangers pour la santé humaine et plus précisément **la toxicité pour la reproduction**, en mettant en évidence l'impact de ce nouveau système sur la classification.



# I. Classification des substances reprotoxiques issue de la directive 67/548/CEE (29<sup>ème</sup> ATP, adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE)

**I.1 Définitions** (cf. 3.2.5 et 3.2.6 de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances<sup>1</sup>)

La toxicité pour la reproduction comprend l'altération des fonctions ou de la capacité de reproduction chez l'homme ou la femme et l'induction d'effets néfastes non héréditaires sur la descendance. Elle peut être classée sous deux rubriques principales :

- **Effets sur la fertilité masculine ou féminine** : effets néfastes sur la libido, le comportement sexuel, les différents aspects de la spermatogénèse ou l'ovogénèse, sur l'activité hormonale ou la réponse physiologique qui perturberaient la capacité de fécondation, la fécondation elle-même ou le développement de l'ovule fécondé jusqu'à et y compris l'implantation.
- **Toxicité pour le développement** : tout effet perturbant le développement normal, aussi bien avant qu'après la naissance, effets embryotoxiques/fœtotoxiques, tels que réduction du poids corporel, retard de croissance et de développement, toxicité pour les organes, mort, avortement, anomalies structurelles (effet tératogène), anomalies fonctionnelles, anomalies péri- ou postnatales ainsi que l'altération du développement mental ou physique après la naissance jusqu'à et y compris le développement pubertaire normal.

## I.2 Classification et étiquetage

En ce qui concerne la classification et l'étiquetage, ces substances sont classées en 3 catégories (cf. 4.2.3.1 de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances).

### ▪ Catégorie 1 :

Substances connues pour altérer la fertilité et provoquer des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (on dispose de suffisamment d'éléments pour l'établir, telles que des données épidémiologiques).

---

<sup>1</sup> L'arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances résulte de la transposition en droit français de la directive 67/548/CEE

Les substances classées comme toxique pour la reproduction de catégorie 1 sont caractérisées par **le symbole « T »** :



**T : toxique**

Pour les substances altérant la fertilité dans l'espèce humaine, la phrase de risque ci-dessous s'applique :

**- R60 : peut altérer la fertilité.**

Pour les substances provoquant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine, la phrase de risque ci-dessous s'applique :

**- R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.**

▪ **Catégorie 2 :**

Substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité dans l'espèce humaine (mise en évidence, dans des études chez l'animal, d'une altération nette de la fertilité en l'absence d'effets toxiques chez la mère).

Substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (mise en évidence nette d'effets, dans des études sur l'animal, en l'absence de signes de toxicité maternelle).

Plusieurs méthodes d'essais chez les animaux sont acceptées (cf. B.31, B.34, B.35 de la directive 67/548/CEE) : les méthodes d'essai de toxicité pour le développement (ligne directrice de l'OCDE n° 414) et des méthodes d'essai de toxicité sur une ou deux générations (les lignes directrices de l'OCDE n° 415 et 416).

Les résultats des essais de dépistage (ligne directrice de l'OCDE n° 421 - Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement, et la ligne directrice de l'OCDE n° 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 que la qualité de ces indications est moins fiable que celle de résultats d'études complètes.

Les données d'études *in vitro* sont considérées comme des preuves complémentaires et ne pourraient qu'exceptionnellement autoriser une classification en l'absence de données *in vivo*.

Comme pour la catégorie 1, les substances classées comme toxiques pour la reproduction de catégorie 2 sont caractérisées par **le symbole « T »**.

Pour les substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité dans l'espèce humaine, la phrase de risque ci-dessous s'applique :

- **R60 : peut altérer la fertilité.**

Pour les substances devant être assimilées à des substances provoquant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine, la phrase de risque ci-dessous s'applique :

- **R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.**

▪ **Catégorie 3 :**

Substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine, sur la base d'études appropriées sur l'animal fournissant assez d'éléments pour entraîner une forte suspicion d'une altération de la fertilité (en l'absence d'effets toxiques), ou de toxicité pour le développement (en l'absence de toxicité maternelle). Ces preuves étant toutefois insuffisantes pour le classer en catégorie 2.

➤ Pour les substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine :

- les substances classées comme toxique pour la reproduction de catégorie 3 sont caractérisées par **le symbole « Xn »** :



**Xn : nocif**

Et la phrase de risque ci-dessous s'applique :

- **R62 risque possible d'altération de la fertilité**

➤ Pour les substances préoccupantes pour l'homme, eu égard à des effets toxiques possibles sur le développement :

- les substances classées comme toxique pour la reproduction de catégorie 3 sont caractérisées par **le symbole « Xn »**.

Et la phrase de risque ci-dessous s'applique :

- **R63 risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant**

▪ **Effets durant la lactation :**

Les substances classées toxiques pour la reproduction sont également préoccupantes en raison de leurs effets sur la lactation, elles doivent être étiquetées avec la phrase **R64 : Risque possible pour les bébés nourris au lait maternel**

## II. Classification des substances reprotoxiques selon le règlement CLP

### II.1 Définitions<sup>2</sup>

La «toxicité pour la reproduction» se traduit par des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité des hommes et des femmes adultes, ainsi que par des effets indésirables sur le développement de leurs descendants.

Elle est divisée en deux grandes catégories d'effets :

- effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité
- effets néfastes sur le développement des descendants

Aux fins de classification, la classe de danger « Toxicité pour la reproduction » est différenciée en :

- **Effets néfastes**

- sur la fonction sexuelle et la fertilité

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

- sur le développement des descendants

La toxicité pour le développement désigne, tous les effets interférant avec le développement normal de l'organisme conçu, avant ou après sa naissance, et qui résultent soit de l'exposition d'un des deux parents avant la conception, ou de l'exposition des descendants au cours de leur développement prénatal ou postnatal, jusqu'à la maturité sexuelle. On considère cependant que la classification 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 procréer. Aussi, pour des raisons pratiques de classification, la toxicité pour le développement désigne essentiellement les effets néfastes induits durant la grossesse ou à la suite de l'exposition des parents. Ces effets peuvent apparaître à n'importe quel stade de la vie de l'organisme. Les principales manifestations de la toxicité pour le développement sont 1) la mort de l'organisme en développement, 2) les anomalies structurelles, 3) les défauts de croissance et 4) les déficiences fonctionnelles.

---

<sup>2</sup> Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006, Annexe I : Prescriptions relatives à la classification et l'étiquetage des substances et mélanges dangereux, Partie 3 - Dangers pour la santé, § 3.7 : Toxicité pour la reproduction.



*Tableau II : Catégorie de danger pour les effets sur ou via l'allaitement*

#### EFFETS SUR OU VIA L'ALLAITEMENT

Les effets sur ou via l'allaitement sont regroupés dans une catégorie distincte. Il est reconnu que, pour de nombreuses substances, les informations relatives aux effets néfastes potentiels sur la descendance via l'allaitement sont lacunaires. Cependant, les substances dont l'incidence sur l'allaitement a été démontrée ou qui peuvent être présentes (y compris leurs métabolites) dans le lait maternel en quantités suffisantes pour menacer la santé du nourrisson, sont classées et étiquetées en vue d'indiquer le danger qu'elles représentent pour les enfants nourris au sein. Cette classification peut s'appuyer sur :

(a) des résultats d'études menées sur des êtres humains, montrant qu'il existe un danger pour les bébés durant la période de l'allaitement, et/ou,

(b) des résultats d'études menées sur une ou deux générations d'animaux, démontrant sans équivoque l'existence d'effets néfastes sur les descendants, transmis par le lait, ou d'effets néfastes sur la qualité du lait, et/ou,

(c) des études sur l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'excrétion, indiquant que la substance est probablement présente à des teneurs potentiellement toxiques dans le lait maternel.

### **II.2.1 Base de la classification**

La classification d'une substance comme toxique pour la reproduction s'applique aux substances qui possèdent la propriété intrinsèque de nuire spécifiquement à la reproduction. Les substances qui ne produisent cet effet que comme conséquence secondaire et non spécifique d'autres effets toxiques ne sont pas classées dans cette catégorie.

Si une substance remplit les critères de la classification dans l'une et l'autre catégorie principale (par exemple la catégorie 1B relative aux effets sur la fonction sexuelle et la fertilité ainsi que la catégorie 2 relative au développement), les deux différenciations de danger figurent sur l'une ou l'autre mention de danger. La classification dans la catégorie supplémentaire des effets sur ou via l'allaitement est considérée indépendamment d'une classification dans les catégories 1A, 1B ou 2.

### **II.2.2 Force probante des données**

La classification d'une substance comme toxique pour la reproduction repose sur l'évaluation de la force probante de l'ensemble des données. Toutes les informations disponibles doivent être évaluées (études épidémiologiques et études de cas sur humains, études de reprotoxicité mais aussi études chroniques, subchroniques sur animaux fournissant des résultats pertinents). L'évaluation de substances analogues chimiquement peut être utile lorsque les informations sur la substance étudiée sont lacunaires.

Des études toxicocinétiques réalisées chez des animaux et des êtres humains, des résultats d'études concernant le site d'action et le mécanisme ou le mode d'action de la substance peuvent fournir des informations utiles, diminuant ou renforçant la probabilité d'apparition d'un danger pour la santé humaine.

### **II.2.3 Toxicité maternelle**

Le développement des descendants tout au long de la gestation et aux premiers stades postnataux 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 propres à la mère et dont celle-ci est le vecteur. Lorsqu'on interprète le résultat du développement en vue d'une classification dans la catégorie «effets sur le développement», il importe d'étudier l'influence possible de la toxicité maternelle. Lors de la détermination de la force probante des données en vue de la classification, on examine d'abord les effets néfastes sur l'embryon ou le fœtus, ensuite la toxicité maternelle, parallèlement à tous les autres facteurs susceptibles d'avoir influencé ces effets (cf. 3.7.2.4.4. observations utilisées pour évaluer les effets maternels).

#### **II.2.4 Données animales et expérimentales**

Plusieurs méthodes d'essais à l'échelon international sont acceptées : les méthodes d'essai de toxicité pour le développement (par exemple la ligne directrice de l'OCDE n° 414) et des méthodes d'essai de toxicité sur une ou deux générations (par exemple les lignes directrices de l'OCDE n°415 et 416).

Les résultats des essais de dépistage (par exemple la ligne directrice de l'OCDE n°421 — Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement, et la ligne directrice de l'OCDE n° 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 que la qualité de ces indications est moins fiable que celle de résultats d'études complètes.

Des résultats provenant d'essais *in vitro* ou d'essais pratiqués chez des espèces non mammifères, ou des données sur la relation structure-activité de substances analogues peuvent être pris en compte aux fins de la classification. Dans tous les cas de cette nature, la pertinence des données doit être évaluée par jugement d'experts.

Il est préférable que les voies d'administration choisies lors des études animales soient en rapport avec la voie d'exposition potentielle des êtres humains à la substance.

### **II.3 Critères de classification des mélanges**

- *Classification lorsqu'il existe des données sur les composants ou sur certains d'entre eux*

Le mélange est classé comme toxique pour la reproduction s'il contient au moins un composant classé comme toxique pour la reproduction (catégorie 1A, 1B ou 2) à une concentration égale ou supérieure à la limite de concentration générique pertinente, indiquée au tableau ci-après pour les catégories 1A, 1B et 2 respectivement.

Le mélange est classé comme ayant des effets sur ou *via* l'allaitement s'il contient au moins un composant classé dans cette catégorie à une concentration supérieure ou égale à la limite de concentration générique pertinente, indiquée au tableau ci-après pour la catégorie supplémentaire des effets sur ou *via* l'allaitement.

Tableau III : Limites de concentration génériques des composants d'un mélange classés comme toxiques pour la reproduction ou en raison de leurs effets sur ou via l'allaitement, qui déterminent la classification du mélange

Composant classé comme :	Limites de concentration génériques déterminant la classification du mélange			
	Toxique pour la reproduction (catégorie 1A)	Toxique pour la reproduction (catégorie 1B)	Toxique pour la reproduction (catégorie 2)	Ayant des effets sur ou via l'allaitement (catégorie supplémentaire)
Toxique pour la reproduction (catégorie 1A)	≥ 0,3 %			
Toxique pour la reproduction (catégorie 1B)		≥ 0,3 %		
Toxique pour la reproduction (catégorie 2)			≥ 3,0 %	
Ayant des effets sur ou via l'allaitement (catégorie supplémentaire)				≥ 0,3 %

**Note :**

- Les limites de concentration présentées au tableau ci-dessus s'appliquent aux solides et aux liquides (unités poids/poids) et aux gaz (unités volume/volume).

- Si un toxique pour la reproduction de la catégorie 1 ou de la catégorie 2 ou si une substance classée comme ayant des effets sur ou via l'allaitement sont présents dans le mélange à une concentration supérieure à 0,1 %, une fiche de données de sécurité est délivrée sur demande pour le mélange.

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

La classification des mélanges se fonde sur les données d'essais disponibles sur les différents composants du mélange, en appliquant des limites de concentration des composants du mélange. Des données d'essai sur les mélanges sont utilisées au cas par cas en vue de la classification, lorsqu'elles font apparaître des effets que l'évaluation fondée sur les composants individuels n'a pas permis d'observer. Dans ces cas-là, le caractère probant d'essais relatifs au mélange doit être démontré en tenant compte de la dose et d'autres facteurs, tels que la durée, les observations et l'analyse des systèmes d'essais portant sur la reproduction.



- *Classification lorsqu'il n'existe pas de données sur le mélange comme tel : principes d'extrapolation (cf. Annexe I - section 1.1.3)*

Si la toxicité pour la reproduction du mélange n'a pas fait l'objet d'essais, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants pris séparément et sur des essais réalisés avec des mélanges similaires, pour caractériser valablement les dangers du mélange, ces données sont exploitées conformément aux règles d'extrapolation applicables, exposées au point 1.1.3 du règlement CLP.



## II.4 Etiquetage

Tableau IV : Eléments d'étiquetage attribués aux toxiques pour la reproduction

Classification	Catégorie 1A ou 1B	Catégorie 2	Ayant des effets sur ou via l'allaitement (catégorie supplémentaire)
Pictogrammes SGH			Pas de pictogramme
Mention d'avertissement	Danger	Attention	Attention
Mention de danger	H360: Peut nuire à la fertilité ou au fœtus (indiquer l'effet s'il est connu) (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	H361: Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus (indiquer l'effet s'il est connu) (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	H362: Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel
Conseil de prudence - Prévention	P201 P202 P281	P201 P202 P281	P201 P260 P263 P264 P270
Conseil de prudence – Intervention	P308 = P313	P308 = P313	P308 = P313
Conseil de prudence – Stockage	P405	P405	
Conseil de prudence - Elimination	P501	P501	

### Conseils de prudence - Prévention

P201 : Se procurer les instructions avant l'utilisation

P202 : Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité

P260 : Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols

P263 : Eviter tout contact avec la substance au cours de la grossesse/pendant l'allaitement

P264 : Se laver...soigneusement après manipulation

P270 : Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant le produit

P281 : Utiliser l'équipement de protection individuelle requis

### Conseils de prudence - Intervention

P308 : EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée :

P313 : Consulter un médecin

### Conseils de prudence - Stockage







P405 : Garder sous clef

### Conseils de prudence - Elimination

P501 : Éliminer le contenu/récipient dans ...

-DRC-10-109988-01384C-

### III. Résumé et comparaison des méthodes d'évaluation

	Arrêté du 20 avril 1994 modifié			Règlement CLP		
	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	CATEGORIE 1		CATEGORIE 2
Pictogrammes, phrases de risque, mentions d'avertissement et mentions de danger	 T : toxique R60/61	 T : toxique R60/61	 Xn : nocif R62/63	 Catégorie 1A H360	 Catégorie 1B H360	 Catégorie 2 H361
Critères et méthodes	La classification d'une substance dans la catégorie 1 pour les effets sur la fertilité et/ou la toxicité pour le développement repose sur des données humaines épidémiologiques.	Le classement en catégorie 2 s'effectue essentiellement à partir de données animales <sup>3</sup> .	Le classement en catégorie 3 s'effectue essentiellement à partir de données animales. (substances préoccupantes mais preuves insuffisantes pour un classement en catégorie 2)	Toxicité pour la reproduction des êtres humains avérée (s'appuie largement sur des études humaines)	<p>Toxicité pour la reproduction des êtres humains supposée (s'appuie largement sur des études animales<sup>4</sup>)</p> <p>Résultats d'études animales démontrant clairement un effet néfaste sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fonction sexuelle et fertilité ou</li> <li>- développement des descendants</li> </ul>	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine
		Les données d'étude <i>in vitro</i> ou d'étude sur les œufs aviens sont considérées comme des « preuves complémentaires » et ne peuvent qu'exceptionnellement autoriser une classification, en l'absence de données <i>in vivo</i> .			En l'absence d'autres effets toxiques ou si l'effet n'est pas considéré comme une conséquence secondaire non spécifique des effets toxiques	
				Expertise du poids respectif des données disponibles		

<sup>3</sup> Lignes directrices OCDE n°414, 415 et 416 selon l'Annexe V de la directive 67/548

<sup>4</sup> Lignes directrices OCDE n°414, 415 et 416 mais également en complément d'information n°421 et 422 ( cf. CLP Annexe I § 3.7.2.5.1 et 3.7.2.5.2)

## **IV. Impact potentiel du changement de classification des substances/préparations toxiques pour la reproduction**

### **IV.1 Modifications de la définition**

Aucune modification n'apparaît dans les définitions du caractère toxique pour la reproduction des substances. Les définitions retenues dans le règlement CLP sont similaires à celle de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

### **IV.2 Impact de la modification des critères de classification**

Les différences notables de critères de classification dans les deux systèmes sont les suivants :

- Un seul classement (le plus sévère est retenu) pour la fertilité et le développement est introduit par le règlement CLP, mais l'étiquetage diffère pour chaque effet : H360, H361, H360F, H360D ou H360FD, H361f, H361d, ou H361fd, H360Fd, H360fD (cf. Annexe VI § 1.1.2.1.2.)
- Contrairement à l'arrêté du 20 avril 1994, le pictogramme préconisé par le CLP est le même pour les deux catégories de danger 1 et 2.
- Les effets sur ou *via* l'allaitement sont regroupés dans une catégorie de danger distincte dans le CLP
- le CLP décrit précisément les critères de classification des mélanges et fixe des limites de concentration génériques des composants de ces mélanges

### **IV.3 Impact des changements des méthodes d'évaluation**

Les méthodes d'évaluation CE et du règlement CLP des substances toxiques pour la reproduction sont similaires, de telle sorte qu'une transcription de la classification et l'étiquetage entre les deux réglementations est souvent possible pour les substances. Il en est de même pour les effets sur ou *via* l'allaitement (la transcription de R64 à H362 est possible).

Cependant, en ce qui concerne les mélanges, il convient de réévaluer la classification de ces derniers selon la réglementation CLP.

## **V. Exemples**

Le tableau suivant rassemble des exemples de substances reprotoxiques disponibles dans l'annexe VI du règlement CLP.

*Notre analyse est basée sur le tableau 3.1 de l'annexe VI – Classification et étiquetage harmonisé pour certaines substances dangereuses – du Règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives n° 7/548/CEE et n°1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.*

Tableau V : Exemples de substances reprotoxiques

Produit			Class. selon le règlement CLP, Annexe VI, Tab. 3.1				Class. selon l'annexe I de la directive 67/548/CEE – Règl. CLP, Annexe VI, Tab. 3.2
			Classification		Etiquetage		
Identification chimique internationale	N°CE	N°CAS	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogramme et mentions d'avertissement	Mention de danger	
2-bromopropane	200-855-1	75-26-3	Flam. Liq. 2 Repr. 1A STOT RE 2	H225 H360F H373	GHS02 GHS08 Danger	H225 H360F H373	F; T R: 60-11-48/20-66 S: 53-45
diphenylether; octabromo derivate	251-087-9	32536-52-0	Repr. 1B	H360Df	GHS08 Danger	H360Df	T R: 61-62 S: 53-45
2-(2-methoxyethoxy)et hanol; diethylene glycol monomethyl ether	203-906-6	111-77-3	Repr. 2	H361d	GHS08 Attention	H361d	Xn R: 63 S: (2-)36/37
1,2-bis(2-methoxyethoxy)et hane; TEGDME; triethylene glycol dimethyl ether;	203-977-3	112-49-2	Repr. 1B	H360Df	GHS08 Danger	H360Df	T R: 61-19-62 S: 53-45
bis(2-methoxyethyl) phthalate	204-212-6	117-82-8	Repr. 1B	H360Df	GHS08 Danger	H360Df	T R: 61-62 S: 53-45
2-ethylhexanoic acid	205-743-6	149-57-5	Repr. 2	H361d	GHS08 Attention	H361d	Xn R: 63 S: (2-)36/37
bis(2-ethylhexyl) phthalate; di-(2-ethylhexyl) phthalate; DEHP	204-211-0	117-81-7	Repr. 1B	H360FD	GHS08 Danger	H360FD	T R: 60-61 S: 53-45
trans-4-phenyl-L-proline	416-020-1	96314-26-0	Repr. 2 Skin Sens. 1	H361f H317	GHS08 GHS07 Attention	H361f H317	Xn R: 43-62 S: (2-)22-36/37
formamide	200-842-0	75-12-7	Repr. 1B	H360D	GHS08 Danger	H360D	T R: 61 S: 53-45

## **VI. Synthèse pratique**

**Avec le passage de la réglementation CE au règlement CLP, les critères de classification des substances toxiques pour la reproduction sont peu modifiés (moins nombreux dans le CLP).**

**Les méthodes d'évaluation de la toxicité pour la reproduction des substances ne sont pas modifiées.**

**Des critères particuliers de classification des mélanges toxiques pour la reproduction sont proposés dans le CLP.**

**Le CLP émet différentes recommandations quant à la prise en compte de la toxicité maternelle au cours de l'évaluation de la toxicité des substances.**

**Les effets sur ou *via* l'allaitement sont regroupés dans une catégorie de danger distincte dans le CLP.**

## **6. BIBLIOGRAPHIE**

Directive n° 67/548/CEE du 27/06/67 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

Règlement (CE) n°1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

Directive n°2004/73/CE de la commission du 29 avril 2004 portant vingt-neuvième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

Guidance to Regulation (EC) n° 1272/2008 on Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures 27 July 2009

Règlement (CE) n° 440/2008 de la commission du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

Directive n°1999/45/CE du parlement européen et du conseil du 31 mai 1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses

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