



Secrétariat

Distr.
GÉNÉRALE

ST/SG/AC.10/C.4/2009/5
6 avril 2009

FRANÇAIS
Original: ANGLAIS

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

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

Dix-septième session
Genève, 29 juin-1^{er} juillet 2009
Point 2 b) de l'ordre du jour provisoire

**MISE À JOUR DE LA TROISIÈME ÉDITION RÉVISÉE DU SYSTÈME GÉNÉRAL
HARMONISÉ DE CLASSIFICATION ET D'ÉTIQUETAGE
DES PRODUITS CHIMIQUES (SGH)**

Dangers pour la santé

Proposition visant à réviser le chapitre 3.9.2 pour éviter le classement sans justification scientifique des particules peu solubles, en fonction de leur toxicité pour un organe cible à la suite d'expositions répétées, sur la base de réactions inflammatoires liées à une surcharge pulmonaire chez le rat

Communication du Conseil international des industries extractives et des métaux et du Conseil européen de l'industrie chimique (CEFIC)¹

Introduction

1. Le chapitre 3.9.2 du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) fournit des définitions, critères et orientations pour le classement des substances qui produisent des effets toxiques sur des organes cibles à la suite d'expositions répétées. Il est précisé que ce classement doit s'appuyer sur des données fiables qui montrent que

¹ Conformément au programme de travail du Sous-Comité pour 2009-2010, adopté par le Comité à sa quatrième session (voir ST/SG/AC.10/C.4/32, annexe II, et ST/SG/AC.10/36, par. 14).

des expositions répétées à la substance produisent un effet toxique constant et identifiable chez l'homme ou que des effets toxiques observés chez l'animal s'appliquent à la santé humaine.

2. Aux sections 3.9.2.3 à 3.9.2.5, il est indiqué que le classement en fonction de la toxicité pour un organe cible à la suite d'expositions répétées doit être confié à un expert qui tiendra compte de toutes les valeurs indicatives disponibles fournies par des incidents survenus chez l'homme, par l'épidémiologie et par des études menées chez l'animal. Les informations nécessaires à l'évaluation proviennent soit de cas d'expositions répétées chez l'homme soit d'études sur l'animal. En ce qui concerne les effets respiratoires après inhalation, les études faites avec des rats ou des souris s'étendent habituellement sur vingt-huit jours, quatre-vingt-dix jours, ou sur toute la durée de vie. Selon les directives actuelles, des résultats positifs découlant d'observations sur l'homme ou d'études chez l'animal entraînent le classement.

3. La section 3.9.2.9 donne des valeurs indicatives destinées à faciliter le classement en fonction des effets respiratoires après inhalation d'après les résultats d'études chez l'animal. Les valeurs indicatives suivantes doivent aider à fournir les résultats de ces études.

Tableau 1. Extrait des tableaux 3.9.1 et 3.9.2 (SGH Rev.3) – valeurs indicatives destinées à faciliter le classement d'après des études sur l'inhalation de particules chez l'animal

Voie d'exposition	Espèce	Unités	Catégorie 1		Catégorie 2	
			90 jours	28 jours	90 jours	28 jours
Inhalation, poussière/brouillard/fumées	Rat	mg/l/6h/d	≤ 0,02	≤ 0,06	≤ 0,2	≤ 0,6
		mg/m ³ /6h/d	≤ 20	≤ 60	≤ 200	≤ 600

4. Les données sur les effets respiratoires de l'inhalation de particules peu solubles proviennent essentiellement d'études sur le rat². Or, on a montré que le rat était plus sensible à ce type d'exposition que l'homme ou que d'autres espèces de rongeurs. Dans des conditions d'exposition correspondant aux valeurs indicatives du tableau 1, pratiquement toutes les particules peu solubles entraîneraient une réaction inflammatoire liée à une surcharge pulmonaire chez le rat. Aussi, d'après les critères présentés au chapitre 3.9.2, ces particules seront classées comme produisant un effet toxique sur un organe cible à la suite d'expositions répétées, même s'il est probable que l'homme ne présente pas une telle réaction, pour des niveaux d'exposition équivalents³. Appliquer strictement les valeurs indicatives actuelles aux résultats des études sur

² ILSI Risk Science Institute (2000). The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: A workshop consensus report. *Inhalation Toxicology* 12, 1-17.

³ Pour les études chez l'animal, on utilise en général un aérosol assez homogène de particules de petite taille (diamètre aérodynamique moyen (DAM) de 1,5 à 3 µm) afin de maximiser le dépôt dû aux expositions et par conséquent la dose délivrée aux animaux. Dans les locaux professionnels, les travailleurs peuvent être exposés à des poussières d'un DAM allant jusqu'à 100 µm. Toute comparaison entre les données dose-réponse obtenues chez l'animal pour des particules peu solubles et les expositions professionnelles doit tenir compte des différences entre l'animal et l'homme pour ce qui est de la taille des particules, du dépôt et de l'élimination.

l'inhalation chez le rat sans tenir compte des réactions spécifiques de celui-ci ne permettrait pas d'établir une distinction entre la toxicité propre à la substance et la toxicité induite par la particule inerte.

5. Le présent document a pour but de mettre en lumière les problèmes liés à l'application des critères et valeurs indicatives du SGH, concernant la toxicité pour un organe cible après des expositions répétées à des particules peu solubles inhalées de faible cytotoxicité, et de demander la création d'un groupe d'experts qui serait chargé de passer en revue et d'améliorer ces critères et valeurs. Lorsque l'Union européenne a élaboré des directives pour la mise en œuvre du SGH (ébauche de projet de mise en œuvre de REACH (PMR) directive 3.6), il a été noté que la pertinence pour l'homme de la surcharge pulmonaire observée chez l'animal était insuffisamment connue et qu'elle faisait encore l'objet de débats parmi les scientifiques. Il est donc opportun d'examiner cette question, notamment la toxicité par inhalation des particules peu solubles de faible cytotoxicité.

6. De nombreuses études sur l'inhalation subchronique ou chronique ont été menées avec des particules peu solubles telles que le dioxyde de titane, la poussière de charbon, le noir de charbon et le talc, qui sont considérées comme ayant une faible cytotoxicité. Les concentrations utilisées étaient généralement comprises entre 1 et 30 mg/m³ et ont même atteint 250 mg/m³ dans une étude de deux ans sur l'inhalation de dioxyde de titane. Les charges particulaires retenues dans le poumon étaient importantes, allant jusqu'à plusieurs milligrammes par gramme de tissu pulmonaire. À ces niveaux d'exposition élevés, on a observé des réactions inflammatoires, une altération de la cinétique des particules, des modifications morphologiques et enfin une maladie chronique avec fibrose, autant de signes indiquant une surcharge pulmonaire provoquée par les particules en général plutôt qu'un effet toxique particulier de la substance sous forme particulaire⁴.

7. En cas d'inhalation chronique de particules peu solubles, la surcharge particulaire apparaît lorsque, du fait d'une exposition excessive, la charge particulaire retenue dans les poumons est supérieure à la charge à l'équilibre prévue d'après les vitesses de dépôt et la cinétique d'élimination normale des particules inhalées pendant l'exposition. Cela ne semble pas propre à un type donné de particules mais peut survenir avec toute particule peu soluble à faible cytotoxicité. La surcharge particulaire est marquée par une déficience de l'élimination alvéolaire qui, chez le rat exposé à des particules peu solubles, va de pair avec une altération de la fonction des macrophages, une inflammation pulmonaire, une accumulation interstitielle centro-acinaire et alvéolaire des particules, et une prolifération des cellules épithéliales due à l'inflammation⁵.

8. La notion de surcharge pulmonaire s'applique tout particulièrement aux particules peu solubles à faible cytotoxicité. D'autres particules, présentant une plus forte cytotoxicité, affectent aussi l'élimination alvéolaire assurée par les macrophages mais à des charges pulmonaires très inférieures (c'est le cas par exemple de la silice cristalline). Ainsi, une atteinte de l'élimination

⁴ Oberdörster G. (1995). Lung Particle Overload: Implications for Occupational Exposures to Particles. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 27, 123-135.

⁵ ILSI Risk Science Institute (2000). The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: A workshop consensus report. *Inhalation Toxicology* 12, 1-17.

alvéolaire assurée par les macrophages ne doit pas obligatoirement être considérée comme une condition de la surcharge particulaire^{6,7}.

9. Un certain nombre d'études faites sur des rats pour évaluer les effets de particules peu solubles dont le talc, le dioxyde de titane et le noir de charbon ont montré que l'inhalation chronique de ces particules pouvait entraîner une inflammation pulmonaire, une fibrose ou une hyperplasie épithéliale et dans certains cas des adénomes ou des carcinomes dans le poumon périphérique. Les tumeurs du poumon sont fréquentes chez les rats placés dans des conditions de surcharge pulmonaire⁸, tandis qu'il n'en apparaît aucune chez d'autres rongeurs, comme les souris et les hamsters, ou chez l'homme, placés dans des conditions d'exposition analogues. Les éléments qui conduisent à cette assertion semblent indiquer qu'il existe chez le rat un processus pathophysiologique unique, très spécifique, à savoir une incapacité à éliminer réellement les particules de ses poumons et une inflammation persistante. Ces différences interspécifiques ne se limitent pas à l'apparition de tumeurs. Diverses études semblent indiquer que les rats présentent une inflammation pulmonaire, une fibrose et une hyperplasie épithéliale plus marquées que les hamsters ou les souris^{9, 10, 11}.

10. Cette réaction particulière des rats aux particules peu solubles peut s'expliquer par le fait que la répartition des particules retenues dans les compartiments pulmonaires diffère selon les espèces. Dès 1969, Snipes a passé en revue des informations suggérant que, en cas d'exposition à une inhalation chronique, les particules sont retenues davantage dans les emplacements interstitiels des poumons des primates non humains et des chiens que dans le poumon des rats et il a fait l'hypothèse que des différences dans l'emplacement des particules selon les espèces pourraient être à l'origine de différences correspondantes dans la réaction tissulaire¹². On admet désormais que cette différence, à laquelle s'ajoute le fait que les macrophages humains sont cinq

⁶ Oberdörster G. (2002). Toxicokinetics and effects of fibrous and non-fibrous particles. *Inhalation Toxicology* 14, 29-56.

⁷ Mauderly, J. L. (1997). Relevance of particle-induced rat lung tumours for assessing lung carcinogenic hazard and human lung cancer risk. *Environ. Health Perspect.* 105 (suppl. 5), 1337-1346.

⁸ Mauderly, J. L. (1996). Lung Overload: The Dilemma and Opportunities for Resolution. *Inhalation Toxicology* 8, 1-28.

⁹ Carter, J. M. *et al.* (2006). A comparative dose-related response of several pro- and anti-inflammatory mediators in the lungs of rats, mice and hamsters after subchronic inhalation of carbon black. *JOEM* 48, 1265-1278.

¹⁰ Bermudez *et al.* (2002). Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. *Toxicol. Sci.* 70, 86-87.

¹¹ Bermudez *et al.* (2004). Pulmonary responses of mice, rats and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol. Sci.* 77, 347-357.

¹² Snipes, M. B. (1996). Current information on lung overload in non-rodent mammals: contrast with rats. *Inhalation Toxicology* 8 (Suppl.), 91-109.

fois plus gros que ceux du rat, explique que les rats exposés à des particules peu solubles aient tendance à présenter plus de réactions inflammatoires et épithéliales chroniques que l'homme¹³.

11. En résumé, il convient de revoir les critères et les valeurs indicatives appliqués actuellement pour le classement à la suite d'expositions répétées sur la base d'études d'inhalation chez le rat comme il est indiqué au chapitre 3.9.2, lorsqu'il s'agit de particules peu solubles à faible cytotoxicité pour un organe cible. L'objectif serait d'établir une distinction plus nette entre les particules peu solubles qui ont des effets toxiques seulement chez le rat à doses élevées en raison d'une surcharge pulmonaire et les autres particules à cytotoxicité intrinsèque. Les facteurs dont il faut tenir compte sont les suivants:

a) La majeure partie des informations concernant la toxicité à l'inhalation provient d'études d'expositions répétées menées sur les rongeurs, essentiellement sur le rat;

b) On a constaté que le rat était particulièrement sensible à l'exposition aux particules en raison de son incapacité à débarrasser réellement ses poumons («surcharge pulmonaire»), d'où une réaction inflammatoire persistante;

c) Les conditions d'exposition auxquelles on soumet habituellement les rats lors de ces expériences ne reflètent pas l'exposition de l'homme sur les lieux de travail ou ailleurs;

d) Il a été démontré avec un degré de certitude raisonnable que la surcharge pulmonaire n'est pas un paramètre pertinent pour la santé de l'homme et que les résultats fondés uniquement sur de telles données ne justifient pas ce classement.

12. Si l'on ne tient pas compte des effets particuliers à chaque espèce, on est amené à classer comme toxiques pratiquement toutes les particules peu solubles. Une application stricte des valeurs indicatives actuelles aux résultats d'études par inhalation chez le rat, qui ne tiennent pas compte de la réaction particulière de cette espèce aux particules peu solubles absorbées par inhalation, ne permet pas de distinguer la toxicité «particulière à une substance chimique» de la toxicité «induite par les particules».

Demande

13. Il est demandé qu'un groupe d'experts de la toxicologie par inhalation des particules peu solubles soit créé spécialement pour passer en revue et améliorer les critères actuels et modifier les valeurs indicatives de manière à tenir compte des problèmes particuliers que pose la classification des particules en fonction de leur toxicité pour un organe cible après des expositions répétées.

14. Il est proposé que, dans le chapitre 3.9.2, on reconnaisse l'existence chez le rat d'un phénomène particulier de «surcharge pulmonaire» lors de l'inhalation de particules peu solubles de faible toxicité, et que le classement en fonction de la toxicité pour un organe cible après des expositions répétées ne soit pas fondé sur les réactions liées à la surcharge pulmonaire chez cet animal.

¹³ Oberdörster G. (1995). Lung Particle Overload: Implications for Occupational Exposures to Particles. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 27, 123-135.