



**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****Trente-neuvième session**

Genève, 8-10 juillet 2020

Point 2 f) de l'ordre du jour provisoire

Critères de classification et communication des dangers y relatifs :**Questions pratiques de classification****Proposition tendant à régler des questions inscrites
au programme de travail du groupe de travail
par correspondance chargé des questions
pratiques de classification****Communication de l'expert des États-Unis d'Amérique au nom
du groupe de travail par correspondance chargé
des questions pratiques de classification*****Objet**

1. Il a été convenu que le groupe de travail par correspondance chargé des questions pratiques de classification s'emploierait, dans le cadre de ses travaux, à préciser l'application des critères du SGH, notamment en élaborant des propositions d'amendements au SGH ou, selon les besoins, des exemples concernant l'application des critères et toute question connexe relative à la communication des dangers. Dans le présent document, le groupe de travail donne des exemples de l'application des critères du SGH.

Contexte

2. À sa vingt-huitième session, le Sous-Comité a approuvé le programme de travail du groupe de travail¹, qui comporte un point consacré à l'élaboration d'orientations, sous la forme d'un ou de plusieurs exemples destinés à expliquer la manière dont peuvent être interprétées les considérations générales relatives à la toxicité pour certains organes cibles,

* Sous-programme 2 du budget-programme pour 2020 (A/74/6 (Sect.20)) et informations complémentaires.

¹ Conformément au programme de travail du Sous-Comité, approuvé à sa vingt-huitième session (document informel INF.32), puis à ses trente-deuxième (document informel INF.39) et trente-sixième (document informel INF.39/Rev.1) sessions.



en ce qui concerne tant l'exposition unique que les expositions répétées (par. 3.8.1.1 et 3.9.1.1 respectivement), dont les effets, visés dans des chapitres consacrés aux autres dangers pour la santé (à savoir les chapitres 3.1 à 3.7 et 3.10), ne sont pas pris en compte dans la classification de la toxicité pour certains organes cibles.

3. Le premier document de réflexion consacré à cette question a été examiné à une réunion du groupe de travail à l'occasion de la trente-troisième session du Sous-Comité. Les membres du groupe de travail ont pris un certain temps avant de s'accorder quant à la nécessité d'exemples. Un document de réflexion comportant trois exemples a ensuite été présenté à la réunion du groupe de travail tenue en marge de la trente-cinquième session du Sous-Comité. Après avoir examiné et révisé plusieurs documents de réflexion au cours des dernières années, le groupe de travail dispose à présent de cinq exemples pour examen.

Proposition

4. Le groupe de travail invite le Sous-Comité à examiner les exemples annexés au présent document.

Annexe

On trouvera ci-après cinq exemples destinés à expliquer la manière dont peuvent être interprétées les considérations générales relatives à la toxicité pour certains organes cibles, en ce qui concerne tant l'exposition unique que les expositions répétées (par. 3.8.1.1 et 3.9.1.1 respectivement), dont les effets, visés dans des chapitres consacrés aux autres dangers pour la santé (à savoir les chapitres 3.1 à 3.7 et 3.10), ne sont pas pris en compte dans la classification de la toxicité pour certains organes cibles.

Exemple 1

Le présent exemple porte sur les critères énoncés aux 3.8.1.1 et 3.8.1.6, selon lesquels on ne devrait pas affecter une matière à la classe de danger « toxicité pour certains organes cibles – exposition unique » lorsque, après une exposition unique, on observe des effets néfastes graves pour la santé (y compris le décès) sur un organe cible, qui correspondent aux critères de la classe de danger « toxicité aiguë ».

Informations sur la matière 1

Données

Données obtenues sur la base d'expérimentations sur des animaux concernant la toxicité aiguë

Voie d'exposition	Espèce	Valeur de la dose létale moyenne (DL ₅₀)	Observations
Orale	Rat	275 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Dommages rénaux graves entraînant la mort relevés chez 5 animaux sur 10 (examen macroscopique) ; décès de ces mêmes 5 animaux. • Aucun autre effet observé sur d'autres organes au cours de l'autopsie.

Réponse

Toxicité orale aiguë, catégorie 3

Justifications

a) *Toxicité orale aiguë*

Une classification sur la base des critères du tableau 3.1.1 du SGH est possible. L'étude a été réalisée sur l'espèce animale préférée pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale et par inhalation (à savoir le rat), conformément au 3.1.2.3 ; la DL₅₀ administrée par ingestion (275 mg/kg) se situe dans l'intervalle correspondant à la catégorie 3, à savoir $50 < \text{estimation de la toxicité aiguë (ETA)} \leq 300$, ce qui justifie une classification dans cette catégorie pour l'exposition par voie orale.

b) *Toxicité pour certains organes cibles – exposition unique*

Pour être affectés à cette classe, les effets sur le rein ou un autre organe ou système doivent être non létaux (par. 3.8.1.1), c'est-à-dire qu'ils ne répondent pas aux critères de toxicité aiguë. Étant donné qu'on ne dispose que d'une quantité limitée de données dans le présent exemple (absence de données supplémentaires à des doses plus faibles pour déterminer les effets non létaux sur le rein), que le seul effet relevé concerne le rein, et que les données obtenues semblent justifier une affectation à la classe de danger « toxicité aiguë », l'effet constaté ne peut être affecté à la classe de danger « toxicité pour certains organes cibles ».

– exposition unique » (par. 3.8.1.1 et 3.8.1.6) car une telle affectation aurait pour effet une double classification pour un même effet/mécanisme. On ne peut donc pas procéder de la sorte. Néanmoins, si l'on disposait de données supplémentaires montrant d'importants effets non létaux sur le rein à des doses plus petites, il conviendrait alors de faire appel à des experts pour déterminer si une affectation à la classe susmentionnée s'impose.

(Fin de l'exemple 1)

Exemple 2

Le présent exemple porte sur les critères énoncés aux 3.8.1.1 et 3.8.1.6 dans les cas où une matière peut être affectée aussi bien à la classe de danger « toxicité pour certains organes cibles – exposition unique » pour les effets non létaux, qu'à la classe « toxicité aiguë » pour les effets létaux.

Informations sur la matière 2

Données

Données d'expérience sur des êtres humains

Sur une période de trente années, de nombreuses occurrences distinctes d'exposition accidentelle de plusieurs centaines de personnes ont été signalées. Des effets neurotoxiques graves (allant d'une neuropathie périphérique légère à une paralysie permanente) ont été observés par suite de telles expositions uniques. Les données y relatives sont jugées fiables.

Données obtenues sur la base d'expérimentations sur des animaux

Voie d'exposition	Espèces	Valeur de la DL ₅₀	Observations
Orale	Rat	1 160 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Foie – Décès, constaté par autopsie, imputé à une fibrose avancée • Observations cliniques : À une dose de 200 mg/kg, ataxie observée chez l'animal.
Cutanée	Lapin	3 100 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Foie – Décès, constaté par autopsie, imputé à une fibrose • Aucun autre effet observé sur d'autres organes à l'issue de l'autopsie.

Réponse

Toxicité orale aiguë, catégorie 4

Toxicité cutanée aiguë, catégorie 5

Toxicité pour certains organes cibles – exposition unique, catégorie 1 (système nerveux)

Justifications

a) *Toxicité orale aiguë*

Une classification sur la base des critères du tableau 3.1.1 du SGH est possible. L'étude a été réalisée sur l'espèce animale préférée pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale et par inhalation (à savoir le rat), conformément au 3.1.2.3 ; la DL₅₀ administrée par ingestion (1 160 mg/kg) se situe dans l'intervalle correspondant à la catégorie 4, à savoir $300 < \text{ETA} \leq 2\,000$, ce qui justifie une classification dans cette catégorie pour l'exposition par voie orale.

b) *Toxicité cutanée aiguë*

Une classification sur la base des critères du tableau 3.1.1 du SGH est possible. L'étude a été réalisée sur l'une des espèces animales préférées pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie cutanée (à savoir le rat ou le lapin), conformément au 3.1.2.3 ; la DL₅₀ de 3 100 mg/kg, administrée par application cutanée au lapin, se situe dans l'intervalle correspondant à la catégorie 5, à savoir $200 < \text{ETA} \leq 5\,000$, ce qui justifie une classification dans cette catégorie pour l'exposition par voie cutanée.

c) *Toxicité pour certains organes cibles – exposition unique*

Les effets observés après une exposition sur des êtres humains (allant d'une neuropathie périphérique légère à une paralysie permanente) sont des effets toxiques non létaux sur le système nerveux central. Compte tenu des critères de la catégorie 1, cités dans la figure 3.8.1, à savoir « a) des données fiables et de bonne qualité livrées par des études de cas humains ou des études épidémiologiques », une affectation à la catégorie 1 se justifie.

Dans ce cas précis, les affectations aux classes « toxicité orale aiguë » et « toxicité cutanée aiguë » correspondent aux effets létaux qu'a la matière concernée sur un organe cible distinct (à savoir l'atteinte au foie, confirmée comme étant la cause du décès à l'issue de l'autopsie) et suivent un mécanisme différent du mécanisme en cause dans le cadre des effets non létaux subis par le système nerveux central ; ces classifications n'empêchent donc pas une affectation à la classe de danger « toxicité pour certains organes cibles – exposition unique ».

(Fin de l'exemple 2)

Exemple 3

Le présent exemple porte sur les critères énoncés aux 3.9.1.1 et 3.9.1.6 dans les cas où une matière peut être affectée aussi bien à la classe de danger « toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées » pour les effets non létaux, qu'à la classe « toxicité aiguë » pour les effets létaux.

Informations sur la matière 3

Données

Données obtenues sur la base d'expérimentations sur des animaux concernant la toxicité aiguë

Voie d'exposition	Espèces	Valeur de la DL ₅₀ /CL ₅₀	Observations
Orale	Rat	254 mg/kg	• Décès imputable directement à une nécrose étendue du pancréas.
Inhalation (Aérosol)	Rat	0,89 mg/l (4 heures)	• Signes cliniques : animaux décédés sans montrer de symptômes particuliers. • Pathologie : décoloration brune des poumons.

Toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées

Voie d'exposition orale

Voie orale pendant vingt-huit jours (gavage) ; doses administrées : 0, 1, 10 et 50 mg/kg p.c./jour

Doses (mg/kg p.c.)	Résultats
50	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité : 6 animaux sur 16 – Organes cibles : décès imputables à la toxicité pour le foie et les reins : <ul style="list-style-type: none"> o Nécrose hépatique diffuse et dégénérescence tubulaire rénale. o Accroissement substantiel des masses hépatiques absolue et relative et de la masse rénale relative chez les deux sexes ; accroissement de la masse rénale absolue observée uniquement chez les femelles. • Effets liés au traitement hématologique : <ul style="list-style-type: none"> o Baisse d'environ 10 % du nombre d'hématies chez les mâles et 11 % chez les femelles, observée par numération o Baisse de 5 % de la concentration en hématocrites et baisse de 3 % de la concentration en hémoglobine observées chez les femelles. o Augmentation du nombre de réticulocytes et de leucocytes observée par numération chez les deux sexes. o Augmentation de la concentration totale en protéines sériques chez les femelles. o Ces effets sont considérés comme les manifestations d'une « légère hématotoxicité ».
10	<p>CME0 (concentration minimale avec effet observé)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la masse hépatique (non significative sur le plan statistique) • Altérations du foie et de la rate (gravité non communiquée) • Baisse du nombre d'hématies (pas d'autres changements constatés dans la chimie sanguine) • Histopathologie : Chez 5 animaux sur 20, on observe un gonflement des cellules du parenchyme et un polymorphisme accru des hépatocytes et de leurs noyaux. Ces effets sont considérés comme n'étant « ni marqués ni graves ».
1	DSEO (dose sans effet observé)

Chez le groupe auquel a été administrée une dose de 50 mg/kg p.c., les effets sur le foie et les reins sont marqués.

Réponse

Toxicité orale aiguë, catégorie 3

Toxicité aiguë par inhalation, catégorie 3

Toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées, catégorie 2

(Organes cibles : foie, reins)

Justifications

a) *Toxicité orale aiguë*

Une classification sur la base des critères du tableau 3.1.1 du SGH est possible. L'étude a été réalisée sur l'espèce animale préférée pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale et par inhalation (à savoir le rat), conformément au 3.1.2.3 ; la DL_{50} administrée par ingestion (254 mg/kg) se situe dans l'intervalle correspondant à la catégorie 3, à savoir $50 < ETA \leq 300$, ce qui justifie une classification dans cette catégorie pour l'exposition par voie orale.

b) *Toxicité aiguë par inhalation*

Une classification sur la base des critères du tableau 3.1.1 du SGH est possible. L'étude a été réalisée sur l'espèce animale préférée pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale et par inhalation (à savoir le rat), conformément au 3.1.2.3 ; la CL_{50} administrée par inhalation d'aérosol (0,89 mg/L) se situe dans l'intervalle correspondant à la catégorie 3, à savoir $0,5 < ETA \leq 1,0$, ce qui justifie une classification dans cette catégorie pour l'exposition par inhalation.

c) *Voie orale*

Une classification sur la base de critères fondés sur les valeurs indicatives figurant dans les tableaux 3.9.1 et 3.9.2 du SGH est possible pour les effets sur le foie et les reins. Les effets subis par le foie et les reins à la dose de 50 mg/kg p.c. dans le cadre d'une étude de vingt-huit jours entrent dans l'intervalle de valeurs indicatives $30 < C \leq 300$ mg/kg p.c. (soit l'intervalle de valeurs indicatives retenu pour une étude de quatre-vingt-dix jours, à savoir $10 < C \leq 100$, multiplié par trois pour transposer ces données à une étude de vingt-huit jours (par. 3.9.2.9.4)), ce qui justifie une affectation à la catégorie 2 de la classe « toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées » pour le foie et les reins.

(Fin de l'exemple 3)

Exemple 4

Le présent exemple porte sur les critères énoncés aux 3.9.1.1 et 3.9.1.6 dans les cas où une matière peut être affectée aussi bien à la classe de danger « toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées » pour les effets non létaux, qu'à la classe « toxicité aiguë » pour les effets létaux.

Informations sur la matière 4

Données

Données obtenues sur la base d'expérimentations sur des animaux concernant la toxicité aiguë

Voie d'exposition	Espèces	Valeur de la DL ₅₀ /CL ₅₀	Observations
Orale	Rat	Dans deux études conformes à la ligne directrice n° 401 de l'OCDE, les valeurs appliquées étaient de 160 et 273 mg/kg.	• Effets observés dans les poumons (hémorragies) et l'estomac.
Cutanée	Rat	404 mg/kg	• Aucun signe observé.
Inhalation (poussières/brouillard)	Rat	Dans le cadre de deux études sur quatre heures, les valeurs de la CL ₅₀ étaient respectivement de 0,115 et 0,139 mg/L	• Aucun signe observé.

Toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées

a) Étude 1 : Voie d'exposition orale

Étude de quatre-vingt-dix jours menée dans des conditions équivalentes à celles d'une étude conforme à la ligne directrice 408 de l'OCDE

30 rats Sprague Dawley (15 mâles et 15 femelles) ; doses orales : 0, 1,9, 6 et 17,5 mg/kg p.c./jour

Doses (mg/kg p.c./jour)	Observations
17,5	<ul style="list-style-type: none"> • Décès (28 animaux sont décédés ou ont été euthanasiés entre les 18^e et 34^e jours et le reste des spécimens au plus tard le 36^e jour) avec signes cliniques graves de toxicité, dont : <ul style="list-style-type: none"> ○ Tremblements, convulsions et agressivité/hypersensibilité/difficultés à la manipulation. ○ Aspect faible, maigre et déshydraté. ○ Froids au toucher. ○ Allongés sur le flanc et présentant des niveaux d'activité en cage réduits. • Poids corporel réduit. • Consommation réduite d'aliments et d'eau. • Biochimie sanguine altérée. • Effets comportementaux. • Lésions neuropathologiques (dilatation ventriculaire légère et nécrose neuronale modérée). • Baisse des masses absolue et relative du thymus observée chez les mâles à l'issue de l'analyse faisant suite à l'euthanasie pratiquée durant la semaine 4. • Dimensions réduites du thymus et/ou de la rate observées chez plusieurs animaux non perfusés en phase préterminale.

6	<ul style="list-style-type: none"> • Décès d'un animal avec signes cliniques anormaux limités aux symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Tremblements, hypersensibilité (difficultés à la manipulation). ○ Aspect maigre et déshydraté chez l'animal décédé. ○ Aspect déshydraté transitoire chez un autre animal. ○ Hypersensibilité, convulsions et activité réduite chez un autre animal encore. • Réduction du poids corporel (mâles uniquement) • Consommation réduite d'aliments et d'eau • Activité motrice réduite (uniquement chez les femelles) • Lésions neuropathologiques • Plusieurs signes pathologiques observés au moment de l'euthanasie, dont des masses absolue et relative du thymus et/ou de la rate réduites • Les évaluations terminales ont révélé des signes d'une éventuelle atrophie lymphoïde du thymus imputable au traitement administré.
1,9	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de décès. • Observations limitées aux éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Consommation réduite d'aliments (uniquement chez les mâles) et d'eau. ○ Lésions neuropathologiques (vacuolisation légère à modérée dans le cerveau et les tissus de la moelle épinière). • Dose sans effet nocif observé (DSENO) jugée inférieure à ce niveau de concentration.

b) Étude 2 : Voie d'exposition orale

Étude de quatre-vingt-dix jours conforme à la ligne directrice 408 de l'OCDE sur la toxicité orale aiguë

16 rats Wistar (8 mâles/8 femelles) ; doses orales : 0, 0,07, 0,4, 1,0 et 17 mg/kg p.c./jour

Doses (mg/kg p.c.)	Résultats
17	<ul style="list-style-type: none"> • Trois animaux sont décédés au cours du premier mois et la plupart des autres animaux présentaient des signes neurologiques et neurocomportementaux graves, notamment des tremblements, des convulsions et un écartement accru des pattes. La totalité des animaux restants de ce groupe ont été euthanasiés. • Poids corporels moyens fortement réduits chez les mâles. • Altérations du cerveau, des reins et du thymus observées à l'examen microscopique. <ul style="list-style-type: none"> ○ Incidence accrue d'hémorragies corticomédullaires du thymus chez les femelles, dont la plupart présentaient en outre une déplétion lymphoïde ○ Niveau réduit d'accumulation de pigment brun dans la rate observé chez tous les animaux. ○ Le phénomène prononcé de mort neuronale dans plusieurs zones du cervelet était plus marqué chez les femelles. Les zones présentant le plus de lésions étaient la région de l'hippocampe, les cortex piriforme, entorhinal et périrhinal, ainsi que l'amygdale, les noyaux olfactifs et la tenia tecta. On a également observé un léger accroissement du gonflement des axones de la moelle épinière.
1,0	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun signe clinique • Aucun changement observé à l'examen microscopique par rapport au groupe de contrôle • La DSENO se situe à ce niveau de concentration.
0,4	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun signe clinique
0,07	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun signe clinique

Réponse

Toxicité orale aiguë, catégorie 3

Toxicité cutanée aiguë, catégorie 3

Toxicité aiguë par inhalation, catégorie 2

Toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées, catégorie 1

(Organes cibles : système nerveux, thymus)

Justifications

a) Toxicité orale aiguë

Une classification sur la base des critères du tableau 3.1.1 du SGH est possible. L'étude a été réalisée sur l'espèce animale préférée pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale et par inhalation (à savoir le rat), conformément au 3.1.2.3 ; les deux valeurs de la DL₅₀ administrée par ingestion (160 et 273 mg/kg) se situent toutes les deux dans l'intervalle correspondant à la catégorie 3, à savoir $50 < \text{ETA} \leq 300$, ce qui justifie une classification dans cette catégorie pour l'exposition par voie orale.

b) Toxicité cutanée aiguë

Une classification sur la base des critères du tableau 3.1.1 du SGH est possible. L'étude a été réalisée sur l'une des espèces animales préférées pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie cutanée (à savoir le rat ou le lapin), conformément au 3.1.2.3 ; la DL₅₀ de 404 mg/kg, administrée au rat par application cutanée, se situe dans l'intervalle correspondant à la catégorie 3, à savoir $200 < \text{ETA} \leq 1\ 000$, ce qui justifie une classification dans cette catégorie pour l'exposition par voie cutanée.

c) Toxicité aiguë par inhalation

Une classification sur la base des critères du tableau 3.1.1 du SGH est possible. L'étude a été réalisée sur l'espèce animale préférée pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale et par inhalation (à savoir le rat), conformément au 3.1.2.3 ; les deux valeurs de la DL₅₀ administrée par inhalation de poussières/brumes pendant quatre heures (0,115 et 0,139 mg/L) se situent toutes les deux dans l'intervalle correspondant à la catégorie 2, à savoir $0,05 < \text{ETA} \leq 0,5$, ce qui justifie une classification dans cette catégorie pour l'exposition par inhalation.

d) Toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées

Voie orale

Considérées en conjonction, ces deux études de quatre-vingt-dix jours sur la toxicité orale indiquent que le principal organe cible est le système nerveux. On commence à observer des décès et des signes neurologiques graves dès 6 mg/kg p.c./jour dans l'étude 1 et à 17 mg/kg p.c./jour dans l'étude 2. Dans l'étude 1, on observe des lésions neuropathologiques à partir de la plus faible dose (1,9 mg/kg p.c./jour), sous la forme d'une vacuolisation modérée dans le cerveau et les tissus de la moelle épinière, ainsi que d'une dilatation ventriculaire et d'une nécrose neuronale à la dose la plus élevée (17,5 mg/kg p.c./jour).

À la dose de 6 mg/kg p.c./jour, dans l'étude 1, on observe une baisse des masses absolue et relative du thymus, et on relève des signes d'une éventuelle atrophie lymphoïde du thymus imputable au traitement administré. Dans l'étude 2, les femelles présentaient une incidence accrue d'hémorragies corticomédullaires du thymus et la plupart d'entre elles, soumises à la dose la plus élevée (17,5 mg/kg p.c./jour), présentaient également une déplétion lymphoïde du cortex thymique. Partant, ces deux études suggèrent qu'il conviendrait de considérer le système immunitaire comme un organe cible.

Une classification sur la base de critères fondés sur les valeurs indicatives figurant dans les tableaux 3.9.1 et 3.9.2 du SGH est possible pour les effets sur le système nerveux et le système immunitaire. Pour une étude de quatre-vingt-dix jours sur la toxicité orale chez le rat, la valeur indicative de la dose pour une affectation à la catégorie 1 est inférieure ou égale à 10 mg/kg p.c./jour. Les effets observés sur le thymus (et dans une moindre mesure sur la rate) ainsi que sur le système nerveux dans les deux études de quatre-vingt-dix jours réalisées sur des rats (à une dose de 6 mg/kg p.c./jour) justifient une affectation à la catégorie 1 de la classe « toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées », conformément aux critères du SGH, les organes/systèmes cibles étant le système nerveux central et le système immunitaire.

(Fin de l'exemple 4)

Exemple 5

Le présent exemple porte sur les critères énoncés aux 3.9.1.1 et 3.9.1.6 ainsi qu'aux 3.8.1.1 et 3.8.1.6 concernant la classification simultanée dans les classes de danger « toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées » et « toxicité pour certains organes cibles – exposition unique », ainsi que dans la classe « toxicité aiguë », pour les effets létaux ou non.

Informations sur la matière 5

Données

Données obtenues sur la base d'expérimentations sur des animaux concernant la toxicité aiguë

Voie d'exposition	Espèces	Valeur de la DL ₅₀ /CL ₅₀	Observations
Orale	Rat	Étude 1 (ligne directrice n° 401 de l'OCDE) : 10 % de mortalité pour une dose de matière non diluée de 2 000 mg/kg p.c.	• Signes cliniques de neurotoxicité
	Rat	Étude 2 (ligne directrice n° 424 de l'OCDE sur la neurotoxicité aiguë) : 20 % de mortalité pour une dose de 100 mg/kg p.c., l'huile de maïs servant de véhicule ; décès imputables à la neurotoxicité	• 100 mg/kg p.c. : signes cliniques de neurotoxicité • À la dose la plus faible (50 mg/kg p.c.), effets neurologiques moins graves observés, et ce seulement chez certains animaux ; aucun décès constaté
	Souris	Étude 3 (étude d'orientation concernant le micronoyau) : 20 % de mortalité pour une dose de 60 mg/kg p.c., l'huile de maïs servant de véhicule	• 60 mg/kg p.c. : tremblements • Doses plus faibles : aucun signe clinique
Inhalation (poussières/brouillard)	Rat	Essai conforme à la ligne directrice n° 402 de l'OCDE (quatre heures à l'aide d'un brouillard) : 0,5 mg/L : pas de décès 1,0 mg/L : pas de décès 2,0 mg/L : 100 % de décès	• 0,5 mg/L et plus : signes cliniques de neurotoxicité

Données obtenues sur la base d'expérimentations sur des animaux concernant la toxicité à la suite d'expositions répétées

a) Voie d'exposition orale

Plusieurs études alimentaires ont été menées sur des rats, des souris et des chiens avec des durées d'exposition allant de vingt-huit jours à deux années. Les principaux signes observés à des doses se situant dans les valeurs indicatives correspondant à la catégorie 2 de la classe de danger « toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées » étaient des tremblements chez le rat (étude de vingt-huit jours, doses de 285/273 mg/kg p.c./jour) et le chien (étude de quatre-vingt-dix jours, dose de 100 mg/kg p.c./jour). Néanmoins, bien qu'on ne dispose pas de données détaillées sur le moment auquel ce symptôme a fait son apparition, il a été observé chez tous les animaux durant la première semaine de l'étude de vingt-six semaines, avant de s'estomper jusqu'à la quatrième semaine, après quoi aucun effet n'a plus été observé. Un effet similaire a été observé dans l'étude sur le chien deux à six heures après l'exposition. En outre, aucun signe histopathologique n'a été signalé dans le système nerveux après un examen détaillé, et aucun signe n'a été signalé dans le cadre de la batterie d'observations fonctionnelles.

b) Exposition par inhalation

Étude de vingt-huit jours conforme à la ligne directrice 412 de l'OCDE sur la toxicité (subaiguë) par inhalation

20 rats Sprague Dawley (10 mâles et 10 femelles) ; exposition à des concentrations de brume de 0, 0,01, 0,05, 0,1 et 0,2 mg/L pendant six heures par jour

Concentration (mg/L)	Résultats
0,2	<ul style="list-style-type: none"> Décès imputables au traitement administré (7 mâles sur 10, 3 femelles sur 10) ; les trois femelles sont décédées respectivement les troisième, quatrième et cinquième jours. Les décès sont survenus chez les mâles à différents moments de l'étude, à raison de trois le quatrième jour et un les neuvième, dix-neuvième, vingt-cinquième et vingt-septième jours respectivement. Tremblements observés pendant ou immédiatement après l'exposition (5 mâles sur 10, 5 femelles sur 10).
0,1	<ul style="list-style-type: none"> Aucun changement imputable au traitement.
0,05	<ul style="list-style-type: none"> Aucun changement imputable au traitement.
0,01	<ul style="list-style-type: none"> Aucun changement imputable au traitement.

Réponse

Toxicité orale aiguë, catégorie 3

Toxicité aiguë par inhalation, catégorie 4

Toxicité pour certains organes cibles – exposition unique, catégorie 1

(Organes cibles : système nerveux)

Toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées, catégorie 2

(Organes cibles : non spécifiés)

Justificationsa) *Toxicité orale aiguë :*

Une classification sur la base des critères du tableau 3.1.1 du SGH est possible. Les résultats obtenus lorsque l'huile de maïs est utilisée comme véhicule sont pris en compte, cette huile étant un véhicule adapté aux matières lipophiles. L'étude a été réalisée sur l'espèce animale préférée pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale et par inhalation (à savoir le rat), conformément au 3.1.2.3 ; les données obtenues sur d'autres espèces (souris) ne montrent pas un degré différent de toxicité aiguë. On estime que la DL₅₀ administrée au rat par voie orale se situe dans l'intervalle correspondant à la catégorie 3, à savoir $50 < \text{ETA} \leq 300$, sur la base d'un taux de décès de 20 % pour une dose de 100 mg/kg p.c. (étude 2). On peut extrapoler que la cause de mortalité par voie orale est analogue à celle par inhalation, et qu'il est donc probable que la relation dose-réponse augmente subitement, comme celle de la toxicité aiguë par inhalation, pour laquelle on n'observe aucun décès (dont on suppose qu'ils sont imputables à des effets systémiques) à une dose de 1 mg/L, contre 100 % de décès à la dose suivante de 2 mg/L, ce qui justifie une classification dans la catégorie 3 pour l'exposition par voie orale.

b) *Toxicité aiguë par inhalation*

Une classification sur la base des critères du tableau 3.1.1 du SGH est possible. L'étude a été réalisée sur l'espèce animale préférée pour l'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale et par inhalation (à savoir le rat), conformément au 3.1.2.3 ; la valeur de la DL₅₀ administrée par inhalation de brume pendant quatre heures (allant de 1,0 à 2,0 mg/L) se situe dans l'intervalle correspondant à la catégorie 4, à savoir $1,0 < \text{ETA} \leq 5,0$, ce qui justifie une classification dans cette catégorie pour l'exposition par inhalation.

c) *Toxicité pour certains organes cibles – exposition unique (voie orale)*

Une exposition orale aiguë induit des signes cliniques de neurotoxicité à des doses inférieures ou égales à 100 mg/kg p.c., ce qui justifie une classification dans la catégorie 1, conformément aux valeurs indicatives du tableau 3.8.2 du SGH. Néanmoins, ces effets neurologiques aigus ont généralement été observés à des doses qui ont également provoqué la mort par suite d'une exposition unique à un niveau justifiant une affectation à la classe de danger « toxicité aiguë ». L'affectation à la classe « toxicité pour certains organes cibles – exposition unique » n'est donc pas adaptée pour l'exposition par voie orale.

d) *Toxicité pour certains organes cibles – exposition unique (inhalation)*

Une exposition aiguë par inhalation induit des signes cliniques de neurotoxicité à des concentrations supérieures ou égales à 0,5 mg/L, ce qui justifie une classification dans la catégorie 1, conformément aux valeurs indicatives du tableau 3.8.1 du SGH pour les brumes. Aucun décès n'a été observé à la concentration de 0,5 mg/L qui induit des signes cliniques de neurotoxicité, et il a été estimé que la CL₅₀ était largement supérieure à cette valeur. L'affectation à la catégorie 1 de la classe « toxicité pour certains organes cibles – exposition unique » est donc justifiée pour l'exposition par inhalation.

e) *Toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées (par voie orale)*

Une exposition orale répétée induit des signes cliniques de neurotoxicité à une dose de 100 mg/kg p.c., ce qui correspond aux critères de la catégorie 2, conformément aux valeurs indicatives du tableau 3.9.1 du SGH. Néanmoins, ces effets neurologiques aigus ont été observés pendant ou tout de suite après l'exposition. En outre, aucun signe histopathologique n'a été signalé dans le système nerveux après un examen détaillé, et aucun signe n'a été signalé dans le cadre de la batterie d'observations fonctionnelles. Lorsqu'on les analyse dans leur globalité, les données obtenues révèlent un effet neurotoxique aigu susceptible de justifier une affectation à la classe de danger « toxicité pour certains organes cibles – exposition unique », mais pas à la classe « toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées ». L'affectation à cette dernière classe n'est donc pas adaptée pour l'exposition par voie orale.

f) *Toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées (inhalation)*

Une exposition répétée par inhalation induit chez le rat des signes cliniques de neurotoxicité à une concentration de 0,2 mg/L, ce qui justifie une classification dans la catégorie 2, conformément aux valeurs indicatives du tableau 3.9.2 du SGH, sous réserve de l'ajustement nécessaire à la prise en compte de la durée d'exposition de vingt-huit jours. Néanmoins, dans la même étude, des décès de rats ont été enregistrés à une concentration de 0,2 mg/L sans que soient observés des altérations locales ou des changements histopathologiques systémiques. Cette dose efficace est aussi cohérente avec une affectation à la catégorie 2 de la classe « toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées » (intervalle de concentration compris entre 0,06 et 0,6 mg/L, à raison de six heures par jour pour une étude de vingt-huit jours). Après une exposition aiguë, la plus faible dose entraînant le décès du sujet a été de 2 mg/L, alors qu'aucun décès n'a été signalé à 0,5 mg/L. Les décès par suite d'expositions répétées se sont donc produits à des concentrations bien plus faibles. De plus, les décès sont survenus à différents moments de l'étude ; ils sont donc considérés comme étant distincts des effets létaux aigus. L'affectation à la catégorie 2 de la classe « toxicité pour certains organes cibles – expositions répétées » est donc justifiée pour l'exposition par inhalation, sans qu'il soit nécessaire de préciser l'organe cible.

(Fin de l'exemple 5)
