



Santé
Canada Health
Canada

Manuel de référence sur les exigences
du SIMDUT en vertu de la *Loi sur les
produits dangereux et du Règlement sur
les produits contrôlés*

Page

50-1

Modification :

En vigueur :

Règlement, article et titre/sujet :

***RPC, article 50 - [CATÉGORIES ...]; CATÉGORIE D1B , Létalité aiguë, Substances
toxiques au sens du Règlement sur le transport des marchandises dangereuses***

Mise à jour :

2003/01/31

Substances toxiques au sens du *Règlement sur le transport des marchandises dangereuses*

50. Une substance pure ou un mélange testé est classé dans la subdivision B de la division 1 de la catégorie D—Matières toxiques et infectieuses, s'il est inclus dans le groupe d'emballage III de la division 1 de la classe 6 conformément à la partie III du *Règlement sur le transport des marchandises dangereuses*.

Examen de l'article 50

Cet article, qui est analogue à l'article 47, lie les critères décrits à l'article 49 du *RPC* à la classe, à la division et au groupe d'emballage équivalents du *Règlement sur le transport des marchandises dangereuses (RTMD)*. Dans le cas présent, les substances du groupe d'emballage III de la classe 6.1 du *RTMD* sont incluses dans la subdivision 1B de la catégorie D du SIMDUT.

Le RTMD spécifie les groupes d'emballage du TMD pour la classification primaire et non la classification subsidiaire. De ce fait, lorsqu'une substance a une classification subsidiaire 6.1 du TMD, on ne peut déterminer si oui ou non elle répond aux critères de classification de D1A à l'opposé de D1B sans que l'on puisse évaluer si cette substance répond aux critères LD₅₀/LC₅₀ spécifiés dans les articles 46 et 49 du *RPC*.

La distinction entre D1A (*RPC* 47) et D1B (*RPC* 50) est basée sur le groupe d'emballage de la classe 6.1 du TMD. Si la classification 6.1 est subsidiaire, il peut être conclu que la substance est incluse dans D1. Cependant, une recherche des valeurs LD₅₀/LC₅₀ dans des publications scientifiques doit être menée afin de déterminer si oui ou non la substance répond aux critères de classification de D1A B l'opposé de D1B. Si les données disponibles du LD₅₀/LC₅₀ ne permettent pas une évaluation B l'égard des critères établis dans les articles 46 et 49 du *RPC*, la substance serait alors incluse dans D1B.



Santé
Canada Health
Canada

**Manuel de référence sur les exigences
du SIMDUT en vertu de la *Loi sur les
produits dangereux* et du *Règlement sur
les produits contrôlés***

Page

51-1

Modification :

En vigueur :

Règlement, article et titre/sujet :

***RPC, article 51 - [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS]; CATÉGORIE D1B ,
Létalité aiguë, Mélanges non testés***

Mise à jour :

1996/03/31

Mélanges non testés

51. Un mélange non testé est classé dans la subdivision B de la division 1 de la catégorie D—Matières toxiques et infectieuses, s'il contient un produit, une matière ou une substance qui répond aux critères applicables à une substance pure ou à un mélange testé visé aux articles 49 ou 50 et dont la concentration dans le mélange est d'au moins un pour cent.

Examen de l'article 51

Cet article est analogue à l'article 48.

Lorsqu'on n'a pas testé un mélange dans son ensemble afin d'en déterminer les dangers pour la santé, aux fins de classification en vertu du *RPC*, on suppose qu'il présente les mêmes dangers que les composants de ce mélange présents dans un certain pourcentage. Le pourcentage indiqué (0,1 par rapport à 1,0 pour cent) est fonction du danger considéré. Comme à l'article 48, ce critère précise une concentration de 1 pour cent comme seuil de concentration des ingrédients qui satisfont à l'un des critères des articles 49 ou 50.

Aux États-Unis, l'*OSHA Hazard Communication Standard* prescrit aussi des seuils de concentration de 0,1 et 1,0 pour cent.



Division 2 : Matières ayant d'autres effets toxiques

Subdivision A : Matières très toxiques

Substances pures et mélanges testés

Toxicité chronique

52. Une substance pure ou un mélange testé est classé dans la subdivision A de la division 2 de la catégorie D—Matières toxiques et infectieuses si, dans un essai de toxicité chronique réalisé par expérimentation animale, il provoque une réponse suffisamment grave pour menacer la vie ou entraîner une incapacité permanente grave dans une proportion statistiquement significative de la population d'essai, à :

a) une dose d'au plus 10 milligrammes par kilogramme de poids corporel de l'animal, par jour, lorsqu'il est mis à l'essai conformément :

(i) soit à la ligne directrice de l'OCDE n° 408 intitulée *Toxicité orale subchronique—rongeurs; étude sur 90 jours*, en date du 12 mai 1981,

(ii) soit à la ligne directrice de l'OCDE n° 409 intitulée *Toxicité orale subchronique—non-rongeurs; étude sur 90 jours*, en date du 12 mai 1981,

(iii) soit à l'essai par voie d'ingestion orale prévu dans la ligne directrice de l'OCDE n° 452 intitulée *Études de toxicité chronique*, en date du 12 mai 1981;

b) une dose d'au plus 20 milligrammes par kilogramme de poids corporel de l'animal, par jour, lorsqu'il est mis à l'essai conformément :

(i) soit à la ligne directrice de l'OCDE n° 411 intitulée *Toxicité cutanée subchronique : étude sur 90 jours*, en date du 12 mai 1981,

(ii) soit à l'essai par voie de pénétration cutanée prévu dans la ligne directrice de l'OCDE n° 452 intitulée *Études de toxicité chronique*, en date du 12 mai 1981;

c) une concentration d'au plus 25 parties par million par volume de gaz ou de vapeur, d'au plus 10 microgrammes par litre ou d'au plus 10 milligrammes par mètre cube de poussières, fumée ou brouillard, lorsqu'il est mis à l'essai conformément :



(i) soit à la ligne directrice de l'OCDE n° 413 intitulée *Toxicité subchronique par inhalation : étude sur 90 jours*, en date du 12 mai 1981,

(ii) soit à l'essai par voie d'inhalation prévu dans la ligne directrice de l'OCDE n° 452 intitulée *Études de toxicité chronique*, en date du 12 mai 1981.

Examen de l'article 52

La définition du terme « toxicité chronique » se trouve à l'article 32 du *RPC*. Les critères des alinéas a), b) et c) traitent des résultats des expériences effectuées sur des animaux par les trois voies d'exposition : orale, cutanée et par inhalation. Les lignes directrices de l'OCDE ont servi de critères.

Même si la déclaration préliminaire de cet ensemble de critères se reporte seulement aux effets « chroniques », plusieurs lignes directrices de l'OCDE dont il est fait mention déterminent les effets observés lors d'études « subchroniques » menées habituellement pendant une période de 90 jours. Ces études comportent, habituellement, l'exposition d'animaux de laboratoire pendant 10 pour cent ou plus de leur durée de vie normale, à diverses doses ou concentrations de substances afin de déterminer le niveau auquel se produit la toxicité chronique. Les études de toxicité subchronique comportent, comme mentionné plus bas, l'exposition d'animaux de laboratoire pendant une période correspondant au maximum à 10 pour cent de leur durée de vie.

Il est fait mention de la ligne directrice n° 452 pour les trois modes d'exposition. On lit, dans l'introduction de cette ligne directrice : « La durée des études de toxicité chronique concernant des effets autres que la néoplasie, fait toujours l'objet de nombreuses discussions. Dans les conditions du présent essai, les effets tels que la cancérogénèse et ceux qui n'ont pas spécifiquement des effets raccourcissant la vie, qui demandent une longue période de latence ou sont cumulatifs, peuvent ne pas se manifester. En dehors de ces cas, l'application des présentes Lignes directrices fournira des résultats permettant d'identifier la majorité des effets chroniques et d'établir des relations dose-effets. Idéalement, la conception et la conduite de l'étude doivent permettre la détection de la toxicité générale comprenant les effets neurologiques¹, physiologiques, biochimiques et hématologiques, ainsi que les effets morphologiques (pathologie) liés à l'exposition. »

Redondance des classifications de la catégorie D du SIMDUT: les matières répondant aux critères de l'article 52 du *RPC* (Classe D2A - toxicité chronique) n'ont pas à être classées en vertu de l'article 59, (Classe D2B - toxicité chronique). La différence entre ces deux sous-catégories du SIMDUT se rapporte

1. Aux États-Unis, l'EPA a également publié des lignes directrices concernant l'évaluation des risques de neurotoxicité lors de l'exposition à des agents présents dans l'environnement. {Réf.: Federal Register, volume 60, n° 192, 4 octobre 1995, p. 52032.}



Santé Health
Canada Canada

**Manuel de référence sur les exigences
du SIMDUT en vertu de la *Loi sur les
produits dangereux et du Règlement sur
les produits contrôlés***

Page :

52-3

Modification :

En vigueur :

Règlement, article et titre/sujet :

***RPC, article 52 - [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS]; CATÉGORIE D2A ,
Substances pures et mélanges testés, Toxicité chronique***

Mise à jour :

2001/02/16

à la dose nécessaire pour observer d'un effet nocif donné. Ainsi, si un produit chimique répond aux critères spécifiés dans l'article 52 du *RPC* et est, de ce fait, considéré « très toxique », son inclusion dans la classe D2B parce qu'il répond également aux critères spécifiés à l'article 59 du *RPC* ne fournit aucune information supplémentaire à son sujet. Veuillez vous reporter à l'examen de l'article 43 du *RPC* pour plus de renseignements sur cette question.

Alinéa a) :

On définit, dans les lignes directrices n° 408 et n° 409, la « toxicité orale subchronique » comme l'effet néfaste se produisant chez des animaux d'expérience résultant de l'administration répétée et quotidienne d'une substance chimique par voie orale pendant une partie de leur durée de vie (n'excédant pas 10 %).

Alinéa b) :

On définit, dans la ligne directrice n° 411, la « toxicité cutanée subchronique » comme l'ensemble des effets néfastes se produisant chez des animaux d'expérience pendant une partie de leur durée de vie (n'excédant pas 10 %) et résultant de l'application répétée et quotidienne d'une substance chimique par voie cutanée.

Alinéa c) :

On définit, dans la ligne directrice n° 413, la « toxicité subchronique par inhalation » comme l'ensemble des effets néfastes qui se produisent chez des animaux d'expérience pendant une partie de leur durée de vie (n'excédant pas 10 %) et qui résultent d'une exposition quotidienne répétée, par inhalation, à une substance chimique.



Tératogenité et embryotoxicité

53. (1) Une substance pure ou un mélange testé est classé dans la subdivision A de la division 2 de la catégorie D—Matières toxiques et infectieuses si, dans un essai de tératogenité et d'embryotoxicité réalisé par expérimentation animale selon l'une des lignes directrices suivantes, il cause des atteintes à l'embryon ou au fœtus chez une proportion statistiquement significative de la population d'essai, à une concentration qui n'a pas d'effet néfaste sur la femelle gravide :

- a) la ligne directrice de l'OCDE n° 414 intitulée *Tératogénèse*, en date du 12 mai 1981;**
- b) la ligne directrice de l'OCDE n° 415 intitulée *Étude de toxicité pour la reproduction sur une génération*, en date du 26 mai 1983;**
- c) la ligne directrice de l'OCDE n° 416 intitulée *Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations*, en date du 26 mai 1983.**

(2) Dans le présent article, « atteintes » s'entend notamment de la mort, des malformations, des perturbations métaboliques ou physiologiques permanentes, des inhibitions de la croissance, des changements psychologiques ou des modifications du comportement qui se produisent pendant la gestation, à la délivrance ou durant la période post-natale.

Examen de l'article 53

Ces critères visent les produits contrôlés qui causent différentes atteintes à l'embryon et au fœtus dans des conditions qui n'auraient pas de conséquences pour la femelle gravide.

La ligne directrice n° 414 de l'OCDE définit la tératogenité comme « la propriété d'un produit chimique de provoquer des anomalies structurelles ou fonctionnelles permanentes au cours de la période du développement embryonnaire. » La substance à tester est administrée quotidiennement aux femelles dès leur appariement et pendant toute la durée de l'organogénèse. Un jour avant le terme, les fœtus sont délivrés par hystérectomie et examinés pour déceler toute anomalie viscérale ou squelettique.

La dose de 1000 mg/kg par voie orale mentionnée dans la directive n'est **pas** prévue pour servir de « dose limite » lors de tests sur les effets toxiques sur le développement. La dose de 1000 mg/kg est plutôt destinée à contribuer à l'établissement des priorités lors des tests sur les effets toxiques sur le développement. En effet, si aucun effet nocif pour le fœtus ou pour la mère n'est observé à 1000 mg/kg, il est inutile d'effectuer des études à des doses supérieures pour déterminer le niveau auquel l'effet nocif peut se produire. Toutefois, s'il existe une étude qui montre un effet nocif pour le fœtus ou pour la mère à une dose ou des doses supérieures à 1000 mg/kg, les données de cette étude doivent être évaluées et utilisées pour établir les dangers de la substance et, utilement, sa classification par le SIMDUT. L'article 4.2.3.3 de l'annexe VI de la *Directive concernant les substances dangereuses* (4.5.93, No L 110A/45) de l'Union européenne stipule que :



Règlement, article et titre/sujet :

**RPC, article 53 - [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS]; CATÉGORIE D2A ,
Substances pures et mélanges testés, Tératogenité et embryotoxicité**

Mise à jour :

2000/10/31

"L'annexe V de la présente directive prévoit un essai de limite dans le cas des substances de faible toxicité. Si une dose d'au moins 1 000 mg/kg par voie orale ne produit aucun signe de toxicité pour la reproduction, les études à d'autres doses peuvent être considérées comme inutiles. S'il existe des données d'études effectuées à des doses supérieures à la dose limite précitée, ces données doivent être prises en compte avec les autres informations pertinentes. Dans des circonstances normales, on considère que les effets constatés uniquement à des doses supérieures à la dose limite n'entraînent pas nécessairement une classification comme toxique pour la reproduction."

Les lignes directrices n° 415 et n° 416 de l'OCDE fournissent des renseignements généraux quant aux effets d'une substance testée sur la fertilité des mâles et des femelles utilisés pour l'essai. Les études menées conformément à ces lignes directrices peuvent donner, en outre, des renseignements préliminaires quant à la toxicité de la substance testée sur le développement (morbidité néonatale, mortalité, modification de comportement et tératogénèse). Elles servent également de guide lors d'essais ultérieurs.

Toxicité pour la mère : Quand des effets toxiques sur le développement surviennent en présence de toxicité pour la mère, la cause première est souvent matière à conjectures. À défaut de données suffisantes pour soutenir la prémisse que la toxicité sur le développement est toujours un effet secondaire découlant de la présence de toxicité pour la mère, on devra y suppléer une procédure par défaut.

En raison du manque d'uniformité dans la façon d'évaluer les données relatives à la toxicité pour la mère, on note certaines divergences dans la classification de plusieurs substances par le SIMDUT et dans les fiches signalétiques se rapportant à ces substances. Le terme « toxicité pour la mère » n'est pas défini dans le *RPC*. Le Comité intergouvernemental de coordination du SIMDUT (CICS) a adopté la politique suivante en matière de toxicité pour la mère :

Indicateurs de toxicité pour la mère

Des lignes directrices concernant l'évaluation des effets toxiques sur le développement ont été publiées par l'EPA des États-Unis [1] et l'EPA de la Californie [2]. Ces deux documents fournissent des informations précises concernant l'évaluation de la toxicité pour la mère lors d'épreuves de tératologie et de toxicité pour la reproduction.

Des effets toxiques sur le développement peuvent survenir en présence ou en l'absence de toxicité pour la mère. En outre, les effets toxiques sur le système reproducteur de la femelle enceinte peuvent également être directs ou découler d'autres effets toxiques. Étant donné que l'environnement prénatal dans lequel se trouve le produit de la conception est fourni par le système reproducteur de la femelle, l'organisme qui se développe est potentiellement exposé aux effets toxiques directs de l'agent; aux effets toxiques directs sur les fonctions vitales assurées par le système reproducteur de la femelle et à d'autres effets toxiques chez la mère qui se répercutent sur le produit de la conception ou le système reproducteur de la femelle. Lorsque les effets se manifestent à la fois chez l'organisme en développement et chez la mère, les effets sur le développement peuvent être causés par l'un ou l'autre de ces facteurs ou par une interaction de ces facteurs [2].

Dans son évaluation du **danger** d'effets toxiques sur le développement, l'EPA de la Californie a adopté la position suivante en ce qui concerne la toxicité pour la mère lors d'épreuves de tératologie ou de toxicité pour la reproduction :



Règlement, article et titre/sujet :

**RPC, article 53 - [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS]; CATÉGORIE D2A ,
Substances pures et mélanges testés, Tératogenité et embryotoxicité**

Mise à jour :

2000/10/31

Les effets sur le développement qui se produisent en présence d'une toxicité pour la mère sont considérés comme des preuves d'effets toxiques sur le développement, à moins qu'il puisse être démontré sans équivoque que les effets sur le développement sont imputables à la toxicité pour la mère [2].

Les lignes directrices du CICS [3] concernant la divulgation des informations toxicologiques sur les fiches signalétiques stipulent que :

Dans les épreuves biologiques sur des animaux, des effets défavorables sur le développement du fœtus ou sur les fonctions reproductrices des parents peuvent se produire à des doses supérieures ou inférieures à celles qui produisent des signes de toxicité chez les animaux parents. Pour les fins de la divulgation des dangers, toute indication d'un effet indésirable sur le développement du fœtus ou sur les paramètres de la reproduction doit être divulguée sur la fiche signalétique. Cette divulgation est exigée parce que la manipulation, l'entreposage ou l'usage de produits contrôlés peut parfois entraîner des expositions qui provoquent de légers effets toxiques chez les parents, ce qui peut entraîner des dangers éventuels d'effets toxiques sur le développement ou la reproduction.

Aux fins du paragraphe 53(1) et de l'alinéa 7(9) de l'Annexe 1 du *RPC*, il faudra évaluer les indicateurs de toxicité pour la mère suivants [1, 2] lorsqu'on cherchera à déterminer s'il y a des effets toxiques sur l'embryon ou le fœtus ou encore sur le développement « à une concentration qui n'a pas d'effet néfaste sur la femelle gravide » :

a. Mortalité - L'observation d'une augmentation par rapport à un groupe témoin de l'incidence de la mortalité maternelle parmi les femelles traitées devrait être considérée comme une preuve de toxicité pour la mère si l'augmentation est fonction de la dose et est attribuée à la toxicité systémique du produit testé. Dans le cas d'études de gavage, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on cherche à déterminer si les décès survenus chez les mères sont dues à des erreurs dans la méthode de dosage plutôt qu'à la toxicité systémique du produit mis à l'essai.

b. Poids corporel de la mère - L'observation d'une baisse statistiquement significative du poids moyen des femelles traitées par rapport à celui des femelles du groupe témoin pendant la période de l'essai ou au moment de l'autopsie peut être considérée comme une preuve de toxicité pour la mère. Il importe d'insister sur le fait que des variations dans le poids corporel peuvent fournir plus d'information que le poids corporel quotidien mesuré pendant ou après le traitement [1]. Les données relatives aux variations du poids maternel et/ou au poids maternel corrigé devraient être prises en considération dans l'évaluation de la toxicité pour la mère, lorsque ces données existent. Les données relatives au poids corporel ne sont peut-être pas un indicateur aussi utile de la toxicité pour la mère chez les lapins que chez d'autres espèces parce que le poids corporel des lapins est habituellement plus variable. En outre, chez certaines souches de lapins, le poids corporel n'est pas un bon indicateur de la gravidité [1].



Règlement, article et titre/sujet :

**RPC, article 53 - [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS]; CATÉGORIE D2A ,
Substances pures et mélanges testés, Tératogenité et embryotoxicité**

Mise à jour :

2000/10/31

c. Variation du poids corporel de la mère - L'observation d'une baisse statistiquement significative de la prise de poids moyenne chez les femelles traitées par rapport à celle qui est notée dans le groupe témoin pendant la période de gestation et/ou la durée du traitement peut être considérée comme une preuve de toxicité pour la mère. Il importe cependant de tenir compte, dans la mesure du possible, de la variation corrigée du poids corporel de la mère dans l'évaluation. Les variations du poids corporel maternel corrigées pour tenir compte du poids de l'utérus gravide au moment du sacrifice indiqueraient peut-être mieux si l'effet est surtout maternel ou intra-utérin. Par exemple, une réduction significative de la prise de poids corporel chez la mère pendant toute la gestation non accompagnée d'un changement concomitant de la prise de poids corrigée chez la mère signifierait un effet intra-utérin en l'absence de toxicité pour la mère. Il est possible d'obtenir une autre estimation de la variation de poids corrigée pendant la gestation en soustrayant la somme des poids des foetus (cependant, le poids n'englobe pas les tissus utérins et placentaires ni le liquide amniotique) [1].

d. Poids des organes - Lorsqu'il est corroboré par des signes d'effets histopathologiques indésirables au niveau de l'organe ou des organes touché(s), l'observation d'une variation statistiquement significative du poids moyen (absolu ou relatif) des organes cibles présumés des femelles traitées par rapport aux femelles du groupe témoin pourrait être considérée comme une preuve de toxicité chez la mère.

e. Consommation de nourriture et d'eau - L'observation d'une baisse statistiquement significative de la consommation moyenne d'aliments et d'eau chez les femelles traitées par rapport au groupe témoin peut être utile dans l'évaluation de la toxicité pour la mère, en particulier lorsque le produit à l'essai est administré dans la nourriture ou l'eau de boisson. Les changements dans la consommation de nourriture ou d'eau devraient être évalués de concert avec les poids corporels maternels lorsqu'on tente de déterminer si les effets notés témoignent d'une toxicité pour la mère.

f. Observations cliniques de la toxicité - L'observation d'une augmentation statistiquement significative de l'incidence de signes cliniques révélateurs de toxicité chez les femelles traitées par rapport à celles du groupe témoin peut être utile lorsqu'on tente d'évaluer la toxicité chez la mère. Si l'on utilise cet indicateur pour évaluer la toxicité chez la mère, les types, l'incidence, le degré et la durée des signes cliniques devraient être mentionnés dans l'étude. Parmi les exemples de signes cliniques révélateurs de toxicité chez la mère, on peut mentionner le coma, la prostration, la perte du réflexe de redressement, l'ataxie ou les difficultés respiratoires.

Références (citées dans le Document de politique du CICS sur les Indicateurs de toxicité pour la mère) :

[1] US EPA. *Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment. Federal Register* 56(234):63798-63826, Dec. 5. 1991.

[2] California Department of Health Services, Health Hazard Assessment Division. *Draft Guidelines for Hazard identification and Dose-reponse Assessment of Agents Causing Developmental and/or Reproductive Toxicity.* April 3, 1991.

[3] CICS - *Lignes directrices pour la divulgation des renseignements toxicologiques sur une fiche signalétique*; accessible à la page « Fiches signalétiques » du site Web du SIMDUT : www.hc-sc.gc.ca/simdut