



Règlement, article et titre/sujet :

**RPC, article 55- [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS ]; CATÉGORIE D2A ,  
Substances pures et mélanges testés, Toxicité pour la reproduction**

Mise à jour :

2001/02/16

## Toxicité pour la reproduction

**55. 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 :**

**a) soit s'il y a des preuves démontrant que la substance ou le produit cause la stérilité ou a des effets néfastes sur la capacité de reproduction chez les personnes à la suite d'une exposition dans le lieu de travail;**

**b) soit s'il est démontré que la substance ou le mélange cause la stérilité ou a des effets néfastes sur la capacité de reproduction lors d'un essai de toxicité pour la reproduction réalisé par expérimentation animale conformément à l'une des lignes directrices suivantes :**

**(i) la ligne directrice de l'OCDE n° 415 intitulée *Étude de toxicité pour la reproduction sur une génération*, en date du 26 mai 1983,**

**(ii) la ligne directrice de l'OCDE n° 416 intitulée *Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations*, en date du 26 mai 1983.**

### Interprétation et examen de l'article 55

Ce présent article traite des preuves d'expérimentation humaine et animale en laboratoire sur les effets néfastes sur la reproduction. Les lignes directrices N° 415 et N° 416 de l'OCDE ont été élaborées pour fournir des renseignements généraux sur les effets d'une substance à tester sur le fonctionnement de la reproduction chez le mâle et la femelle, tels que :

- ▶ la fonction génitale,
- ▶ le cycle oestral,
- ▶ le comportement lors de l'accouplement,
- ▶ la conception,
- ▶ la parturition,
- ▶ la lactation et
- ▶ le sevrage.

**Toxicité pour la reproduction et toxicité générale :** Contrairement aux critères de tératogenité et d'embryotoxicité indiqués à l'article 53 du *RPC*, il n'existe pas de critères comparables ou de mention de toxicité générale en ce qui a trait aux critères du *RPC* concernant la toxicité pour la reproduction. Toutefois,



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 :

**55-2**

Modification :

En vigueur :

Règlement, article et titre/sujet :

***RPC, article 55- [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS ]; CATÉGORIE D2A ,  
Substances pures et mélanges testés, Toxicité pour la reproduction***

Mise à jour :

**2001/02/16**

en ce qui concerne les sous-alinéas 7(8) - «Toxicité pour la reproduction», et 7(9) - «Teratogénicité» de l'annexe I du *RPC*, les «*Lignes directrices pour la divulgation des renseignements toxicologiques sur une fiche signalétique*» du Comité intergouvernemental de coordination SIMDUT stipulent que :

Dans les essais biologiques effectués sur des animaux, les effets défavorables sur le développement du foetus ou les fonctions reproductives des parents peuvent survenir à des doses supérieures ou inférieures à celles qui provoquent l'apparition de signes de toxicité chez les parents. La manipulation, l'entreposage ou l'utilisation de produits contrôlés peuvent, à l'occasion, entraîner des expositions provoquant une légère toxicité parentale, ce qui peut présenter des dangers potentiels du point de vue du développement ou de la reproduction. Pour les besoins de la divulgation des dangers, toute indication d'effet défavorable sur le développement foetal ou les paramètres de la reproduction doit être divulguée dans la FS, peu importe si un effet néfaste sur la femelle gravide a été observé. Toute information épidémiologique pertinente doit également être divulguée.

([http://www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/bsp\\_pubs/simdu12.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/bsp_pubs/simdu12.htm))

Par conséquent, conformément aux lignes directrices, la toxicité chez les animaux parents répondraient aux deux critères d'évaluation. Toutefois, en présence de toxicité générale, comme il n'en est pas fait mention à l'article 55 du *RPC*, un produit chimique pourrait être classé comme agent toxique pour la reproduction. On aura recours au jugement professionnel pour évaluer si les données sont suffisantes et pour déterminer l'étendue ou l'impact de la toxicité générale sur les paramètres de la reproduction.



Règlement, article et titre/sujet :

**RPC, article 56 - [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS ]; CATÉGORIE D2A ,  
Substances pures et mélanges testés, Sensibilisation des voies respiratoires**

Mise à jour :

2001/03/22

## Sensibilisation des voies respiratoires

**56. 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 s'il y a des preuves démontrant qu'il cause la sensibilisation des voies respiratoires chez les personnes à la suite d'une exposition dans le lieu de travail.**

### Interprétation et examen de l'article 56

La définition du terme «sensibilisation des voies respiratoires», aux fins de la classification, se trouve à l'article 32 du *RPC*. Les critères qui y sont énoncés excluent les substances qui sensibilisent seulement les voies respiratoires des personnes qui **sont** «atopiques».

L'article 56 traite d'une catégorie limitée de substances qui produisent des effets modérés à graves (mortels) dans les poumons et les voies respiratoires de certaines personnes lorsque ces dernières ont été préalablement sensibilisées.

**Atopie - Atopique** - L'atopie est une prédisposition génétique à manifester une hypersensibilité immédiate (type I) aux antigènes communs dans l'environnement (allergie atopique) qui caractérise 10 pour cent de la population, 50 pour cent de ceux dont l'un des parents a cette prédisposition et 75 pour cent de ceux dont les deux parents l'ont également<sup>1</sup>.

Ce terme, qui est utilisé cliniquement, s'applique à un groupe de maladies allergiques qui diffèrent de la plupart des allergies du fait i) qu'elles sont héréditaires, ii) que l'anticorps produit, appelé l'*anticorps réaginique* ou *anticorps cytophile*, se dépose dans les tissus cutanés et peut entrer dans la circulation sanguine et iii) que la réaction primaire se manifeste sous la forme d'un *œdème* comme dans le cas du rhume des foins ou de l'inflammation de la muqueuse (*rhinite* allergique)<sup>2</sup>. L'asthme bronchique, la dermatite atopique (*urticaire* chronique) et les allergies alimentaires sont moins communs.

L'atopie se rapporte généralement au développement de stimulations immunitaires par des antigènes étrangers, caractérisés par la production d'immunoglobuline E (IgE) spécifiquement antigène. Le développement de réactions atopiques a été associé à plusieurs gènes et produits géniques. Les maladies atopiques représentent donc une interaction complexe entre les gènes et l'environnement, au cours de laquelle les antigènes de l'environnement provoquent les réactions atopiques (IgE) par leur

<sup>1</sup> Dorland Illustrated Medical Dictionary.

<sup>2</sup> Taber, Clarence Wilbur; Taber's Cyclopedic Medical Dictionary, 11 ième édition, 1970.



Règlement, article et titre/sujet :

**RPC, article 56 - [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS]; CATÉGORIE D2A,  
Substances pures et mélanges testés, Sensibilisation des voies respiratoires**

Mise à jour :

2001/03/22

interaction avec le système immunitaire.<sup>3</sup>

**Sensibilisation** - La sensibilisation est une réaction allergique du système immunitaire. Par contraste avec l'irritation, qui constitue un phénomène local ou topique, la «sensibilisation» est un état systémique. Les substances sensibilisantes portent le nom d'allergènes ou antigènes. Une exposition unique ou, parfois, plusieurs expositions répétées à un allergène, par inhalation ou par voie orale ou cutanée, peut provoquer chez la personne exposée l'apparition d'anticorps qui réagiront à l'allergène. Une fois que des anticorps ont été formés, la personne devient «sensibilisée». Celle-ci aura, par la suite, une réaction allergique chaque fois qu'elle sera exposée à un allergène, même à des niveaux bien inférieurs à la dose (ou aux doses) initiale(s). Les allergies ont pour symptômes, survenant séparément ou simultanément, l'éternuement, les sécrétions nasales, les céphalées, l'asthme, la dermatite allergique et le choc anaphylactique. (Les critères de «sensibilisation de la peau» se trouvent à l'article 61.)

**Suffisance de la preuve - proportion de personnes affectées** : Contrairement aux critères spécifiés dans l'alinéa 61a), ni l'article 56 ni l'alinéa 61b) du RPC ne fournissent d'indications quant à la proportion de «personnes» affectées qui devrait constituer un motif d'inclusion dans les critères de sensibilisation des voies respiratoires ainsi que dans les critères de sensibilisation cutanée. Il en résulte des différences dans la classification.

- ▶ Lors d'expérimentations sur les animaux pour évaluer la sensibilisation cutanée, l'alinéa 61a) du RPC spécifie qu'une réponse doit être provoquée chez au moins 30 p. 100 des animaux d'essais lorsqu'un adjuvant est utilisé ou 15 p. 100 lorsque la technique ne comprend pas l'usage d'un adjuvant.
- ▶ En ce qui concerne la preuve d'origine humaine, les critères du RPC spécifient que la substance provoque la sensibilisation des voies respiratoires et la sensibilisation cutanée «chez les personnes à la suite d'une exposition en milieu de travail» mais ne spécifient pas la proportion de personnes exposées. Il est probable que tout produit chimique naturel ou synthétique peut provoquer une réaction allergique chez certains individus. Toutefois, il y a des produits chimiques qui provoquent une sensibilisation chez «une proportion significative d'individus exposés» lors de contact avec ces substances, comme par exemple les isocyanates.
- ▶ L'OSHA's Hazard Communication Standard spécifie «une proportion importante de gens exposés» en ce qui concerne les critères pour la sensibilisation de la peau et des voies respiratoires.
- ▶ La Directive actuelle 67/548/CEE du Conseil de la Communauté Economique Européenne (CEE)

<sup>3</sup> Peden, David B. «Development of Atopy and Asthma: Candidate Environmental Influences and Important Periods of Exposure», Environmental Health Perspectives, Volume 108, Supplément 3, Juin 2000.



Règlement, article et titre/sujet :

**RPC, article 56 - [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS]; CATÉGORIE D2A,  
Substances pures et mélanges testés, Sensibilisation des voies respiratoires**

Mise à jour :

2001/03/22

concernant la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses ainsi que les nouveaux critères projetés de la CEE indique aussi « un nombre significatif de personnes » en ce qui concerne la sensibilisation cutanée. (En réponse à la proposition, il a été suggéré de porter une attention spéciale lorsqu'il y a peu de cas mais qu'une forte proportion est sensibilisée). Pour la sensibilisation des voies respiratoires, la Directive CEE actuelle indique « une fréquence supérieure à celle escomptée dans une population normale. » Les nouveaux critères projetés stipulent que « la taille ou la dimension de la population exposée ainsi que l'étendue de l'exposition doivent être prises en considération ».

- ▶ Les critères du Système harmonisé mondial (SHM) spécifient que lors de l'analyse de la preuve d'origine humaine, en plus des cas observés, il est nécessaire de prendre en considération la taille de la population exposée ainsi que l'étendue de l'exposition avant de prendre une décision concernant la classification. Pour les sensibilisants cutanés, les critères du SHM spécifient aussi que la sensibilisation doit être observée « chez un nombre significatif de personnes ».
- ▶ La question du nombre de cas nécessaires pour atteindre « un nombre significatif de personnes » a été soulevée par plusieurs juridictions. Toutefois, aucune agence de réglementation n'a déterminé un nombre ou un pourcentage lors de l'évaluation de cas ou toute autre recherche de preuve humaine.

Conclusion : Lorsqu'on détermine si un produit rencontre les critères de sensibilisation du *RPC*, il faut prendre en considération le nombre de cas rapportés en relation avec la taille de la population exposée ainsi qu'avec l'étendue de l'exposition. Par exemple, une substance chimique produite et utilisée en grande quantité dans plusieurs lieux de travail pourrait ne pas être classifiée s'il n'y a que quelques cas de sensibilisation rapportés sur une période couvrant plusieurs années. Par contre, 3 cas d'asthme parmi 20 travailleurs pourraient être suffisants pour classer ce produit comme sensibilisant.

En ce qui concerne la question de « la proportion de personnes affectées », le Comité des questions actuelles du SIMDUT a convenu de ce qui suit, {réf.:NI N° 85}:

1. Lorsqu'on analyse les études de cas ou tout autre preuve d'origine humaine dans le but de déterminer si un produit rencontre les critères du SIMDUT concernant la sensibilisation, et ainsi prévenir la classification d'un produit seulement lorsqu'un ou deux cas qui peuvent être attribuables à une réaction idiosyncrasique sont observés, il est entendu que le terme « personnes » signifie « un nombre significatif de personnes exposées » et que l'on doit aussi « tenir compte de la taille de la population ainsi que l'étendue de l'exposition ».
2. S'il y a des preuves qu'un produit, matière ou substance peut provoquer la sensibilisation, cette information doit être divulguée sur la FS, même si le produit, matière ou substance ne répond pas aux critères du *RPC*.



Règlement, article et titre/sujet :

**RPC, article 57- [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS]; CATÉGORIE D2A ,  
Substances pures et mélanges testés, Mutagénicité**

Mise à jour :

2004/12/31

## Mutagénicité

**57. (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, s'il y a :**

- a) soit une preuve épidémiologique démontrant qu'il y a un lien causal entre l'exposition des personnes à la substance ou au mélange et les effets génétiques héréditaires;**
- b) soit une preuve de mutagénicité des cellules germinales mammifères *in vivo*, attestée par :**
  - (i) soit des résultats positifs dans un essai mesurant les mutations transmises à la progéniture,**
  - (ii) soit des résultats positifs à la fois dans un essai *in vivo* montrant une interaction chimique avec le matériel génétique des cellules germinales mammifères et dans un essai *in vivo* évaluant la mutation génique ou l'aberration chromosomique dans les cellules somatiques.**

**(2) La preuve visée à l'alinéa (1)b) doit être obtenue :**

- a) d'une part, conformément aux méthodes d'essai prévues dans la publication intitulée *Introduction aux lignes directrices de l'OCDE pour les essais de toxicologie génétique et orientation pour le choix et l'utilisation des essais*, parue dans le troisième addendum des *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*, en date du 2 mars 1987 [DORS/97-543; art. 23];**
- b) d'autre part, au moyen des stratégies d'essai énoncées dans les *Lignes directrices sur l'utilisation des tests de mutagénicité pour l'évaluation toxicologique des produits chimiques*, publiées en 1986 sous l'autorité du ministre de la Santé nationale et du Bien-être social et du ministre de l'Environnement.**

## Interprétation et examen de l'article 57

Les critères du présent article englobent toutes les preuves épidémiologiques humaines ainsi que les résultats d'études menées sur des animaux en laboratoire démontrant qu'il y a un lien causal entre l'exposition à une substance et les effets génétiques héréditaires. Les critères comprennent les preuves qu'une modification génétique (mutation) a été transmise à la progéniture par une exposition des ovules



Règlement, article et titre/sujet :

**RPC, article 57- [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS]; CATÉGORIE D2A ,  
Substances pures et mélanges testés, Mutagenicité**

Mise à jour :

**2004/12/31**

ou du sperme (c.-à-d. des cellules germinales) et les preuves d'interaction chimique avec les cellules germinales lorsque des effets génétiques se produisent sur des cellules *autres* que les cellules germinales (c.-à-d. les cellules somatiques).

**Redondance des classifications de la catégorie D du SIMDUT :** les matières répondant aux critères de l'article 57 du *RPC* n'ont pas à être classées en vertu de l'article 62. Une cellule reproductrice mutagène a également le potentiel d'induire des mutations de cellules somatiques qui peuvent être ultérieurement associées avec le développement de cancers ou d'autres maladies. Par conséquent, il serait redondant de classer un produit chimique dans deux subdivisions, parce qu'il répond à la fois aux critères de l'article 57 (subdivision D2A - Effet génétique héréditaire) et aux critères de l'article 62 (subdivision D2B - Mutagenicité des cellules somatiques). La différence entre ces deux subdivisions ne repose très souvent que sur la quantité de la preuve (c'est-à-dire sur les résultats de tests disponibles). Veuillez vous reporter à l'examen de l'article 43 du *RPC* pour plus de renseignements sur cette question.

**Quels essais doivent être considérés?** Les alinéas 57(2)(a) et 62(a) du *RPC* font référence aux lignes directrices de l'OCDE pour les essais de toxicologie génétique. Dans certains de ces essais de l'OCDE (lignes directrices de l'OCDE 474, 475, 478, 483, 484, et 485) la voie *intrapéritonéale* est indiquée comme voie d'administration du produit chimique.

- ▶ Puisqu'aucun essai spécifique ne figure dans le *RPC*, ceci a conduit à différentes interprétations du règlement. Par exemple, l'applicabilité de résultats d'essai obtenu par voie *intrapéritonéale* a mené à des différends et/ou des incohérences dans la classification des produits contrôlés.
- ▶ Les critères acceptés par le Système harmonisé mondial et rapporté dans le document suivant "Harmonized Integrated Hazard Classification System for Human Health et Environmental Effects of Chemical Substances" (Novembre 1998) indique que l'on doit tenir compte de la pertinence de la voie d'exposition utilisée pour les essais d'un produit chimique en comparaison avec la voie d'exposition chez l'humain.

Dans le but de déterminer quels essais doivent être considérés pour la détermination de la mutagenicité, il est recommandé que les résultats obtenus lors d'essais inscrits sur le tableau suivant<sup>(1)(2)</sup> soient adoptés comme directive générale minimale :

| Essais                             | Mutation Génique | Aberrations Chromosomiques | Essai <i>in vitro</i> | Essai <i>in vivo</i> | RPC 57-Critères pour les effets sur les cellules germinales <sup>(3)</sup> SIMDUT - D2A | RPC 62-Critères pour les effets sur les cellules somatiques <sup>(4)</sup> SIMDUT - D2B |
|------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------|---|---|
| Essai de mutation létale dominante |                  | X                          |                       | X                    | X   |   |





Règlement, article et titre/sujet :

**RPC, article 57- [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS]; CATÉGORIE D2A ,  
Substances pures et mélanges testés, Mutagenicité**

Mise à jour :

**2004/12/31**

|  | Mutation<br>Génique | Aberrations<br>Chromoso-<br>miques | Essai<br><i>in vitro</i> | Essai<br><i>in vivo</i> | RPC 57-Critères<br>pour les effets<br>sur les cellules<br>germinales <sup>(3)</sup><br>SIMDUT - D2A | RPC 62-<br>Critères pour<br>les effets sur les<br>cellules<br>somatiques <sup>(4)</sup><br>SIMDUT - D2B |
|--|---------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---|---|
| Essai cytogénétique sur<br>les cellules germinales<br>de mammifère                             |                     | X                                  |                          | X                       | X   |   |
| Essai de translocation<br>héréditaire  |                     | X                                  |                          | X                       | X   |   |
| Spot test chez la souris   | X                   |                                    |                          | X                       |   | X   |
| Test de micronoyaux  |                     | X                                  |                          | X                       |   | X   |
| Essai cytogénique chez<br>les animaux  |                     | X                                  |                          | X                       |   | X   |
| Essais de synthèse non<br>programmée de l'ADN<br>(UDS) chez les animaux                        |                     |                                    |                          | X                       |   | X   |
| Formation de composé<br>d'addition d'ADN chez les<br>animaux                                   |                     |                                    |                          | X                       |   | X   |
| Echange de chromatides-<br>soeurs chez les animaux   |                     |                                    |                          | X                       |   | X   |
| Salmonella typhimurium -<br>Essai de mutation<br>réverse (AMES) <sup>(5)</sup>                 | X                   |                                    | X                        |                         |   |   |
| Essai de mutation<br>génique dans une levure<br>ou les cellules de<br>mammifère <sup>(5)</sup> | X                   |                                    | X                        |                         |   |   |
| Essai cytogénique sur<br>les cellules en culture <sup>(5)</sup>                                |                     | X                                  | X                        |                         |   |   |

(1) Adaptation de *Regulatory Toxicology et Pharmacology* 27, 61-74 (1998)

(2) Ces essais constituent une directive minimale qui ne doit pas exclure d'autres essais non rapportés dans ce tableau.

(3) Si présent en concentration  $\geq 0.1\%$

(4) Si présent en concentration  $\geq 1.0\%$

(5) Même si ces essais ne répondent pas aux critères de classification du SIMDUT pour la mutagenicité, les résultats de ceux-ci devraient être divulgués sur la FS. En ce qui concerne, par exemple, l'utilisation du test d'Ames tout seul, l'Annexe 10-1 « Fondement relatif à l'élaboration de la liste des éléments divulgués dans le cadre du SIMDUT » du Rapport du Comité Directeur du projet du SIMDUT énonce ce qui suit :





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 :

**57-4**

Modifié par :

**SOR/97-543**

En vigueur :

**1997/12/04**

Règlement, article et titre/sujet :

**RPC, article 57- [CATÉGORIES DE PRODUITS CONTRÔLÉS]; CATÉGORIE D2A ,  
Substances pures et mélanges testés, Mutagénicité**

Mise à jour :

**2004/12/31**

“s’il existe des preuves suffisantes indiquant un motif possible et justifié de s’inquiéter, la matière en question sera alors inscrite sur la liste, sous réserve :

- (1) d’une évaluation par des pairs visant à confirmer que les preuves sont suffisantes pour s’inquiéter avec raison : et
- (2) de l’évaluation de tout renseignement ultérieur plus précis qui indique que le motif de préoccupation antérieur n’était pas justifié.

Notes: (1) Motif d’inquiétude justifiable désigne une évaluation technique, effectuée selon des principes scientifiques, d’une multiplicité d’essais recouvrant une gamme d’effets qui tiennent compte des mécanismes de défense naturels qui existent chez les mammifères.

(2) un résultat positif dans le cadre d’un essai biologique à court terme, par exemple, un seul essai Ames, ne constitue pas un motif d’inquiétude justifiable.

(3) le résultat de tout essai biologique à court terme, par exemple, un seul essai Ames (positif ou négatif), ne doit pas être considéré lorsqu’on décide si l’on sait quelque chose sur les propriétés toxicologiques de la matière.

(4) Pour décider si un élément chimique doit figurer sur la liste du SIMDUT, il faut adopter une méthode conservatrice, c’est-à-dire s’assurer qu’en cas de doute raisonnable, l’élément chimique doit figurer sur la liste, à moins qu’il n’y ait des motifs très sérieux de l’exclure...”



## Mélanges non testés

**58. Un mélange non testé est classé dans la subdivision A de la division 2 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 :**

- a) à l'un des articles 53 à 57, dans le cas où le produit, la matière ou la substance y est présent en une concentration d'au moins 0,1 pour cent;**
- b) à l'article 52, dans le cas où le produit, la matière ou la substance y est présent en une concentration d'au moins un pour cent.**

### Interprétation et examen de l'article 58

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 constituant un pourcentage donné de ce mélange. Le pourcentage indiqué (0,1 par rapport à 1,0 pour cent) est fonction du danger pris en considération. Cet article donne une concentration de 0,1 pour cent comme seuil de concentration des ingrédients qui satisfont aux critères de tératogénicité et d'embryotoxicité, de cancérogénicité, de toxicité pour la reproduction, de sensibilisation des voies respiratoires et de mutagénicité prévus aux articles 53 à 57, et de 1,0 pour cent dans le cas des ingrédients qui satisfont à l'un des critères de toxicité chronique de l'article 52.

Aux États-Unis, l'*OSHA Hazard Communication Standard (HCS)* prescrit des seuils de concentration de 0,1 et 1,0 pour cent. En vertu du *HCS*, le seuil de concentration de 0,1 pour cent est limitée aux cancérogènes.