



Document Internet

Date : 01 février 2017
Pour de plus amples informations : Division produits chimiques

Guide abrégé

sur le recours aux méthodes d'essai *in vitro* pour déterminer le danger de corrosion cutanée des produits / mélanges (H314)

Editeur :

Section REACH & gestion des risques de la division Produits chimiques de l'OFSP

Reproduction autorisée avec mention de la source.

Mentions légales : <https://www.admin.ch/gov/fr/accueil/conditions-utilisation.html>

Corrosion cutanée

Les produits (mélanges) contenant des composants corrosifs et/ou présentant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) peuvent comporter un danger potentiel de corrosion cutanée. La limite de concentration générique pour la classification d'un mélange comme « corrosif pour la peau » fixée actuellement selon la règle d'additivité (UE CLP¹/ONU SGH²) est plus basse que celle des règlements antérieurs (UE DPD³). Cette modification affecte notamment les produits contenant entre 5 et 10 % de composants corrosifs et implique qu'un nombre plus élevé de produits intègrent la classe de danger « corrosion cutanée » (catégorie 1, H314).

En Suisse, une classification comme corrosif pour la peau, catégorie 1, entraîne des conséquences telles que l'exclusion de la vente en libre-service (art. 63 OChim). Selon l'annexe 5 (1.2) OChim, les produits classés corrosifs pour la peau (catégorie 1) font partie du groupe 2 et toute personne qui, à titre commercial, remet une préparation du groupe 2 à un utilisateur privé doit l'informer expressément, lors de la remise, des mesures de protection nécessaires et du mode d'élimination conforme aux prescriptions (art. 65 OChim).

Le présent document destiné aux **fabricants et aux formulateurs de produits (mélanges)** présente une **procédure pratique par étapes** pour la classification des mélanges cités plus haut présentant un danger potentiel de corrosion cutanée. Il se base sur le chapitre 3.2 révisé du système général harmonisé (SGH) de l'ONU², sur la 8e adaptation au progrès technique du règlement CLP⁴ ainsi que sur les recommandations internationales actuelles concernant l'utilisation des approches intégrées d'essai et d'évaluation (IATA) pour l'irritation et la corrosion de la peau⁵. L'approche recommandée se compose de trois étapes principales et vise à utiliser les données de manière optimale et les ressources avec efficacité ainsi qu'à considérer l'utilisation des méthodes d'essai in vitro à disposition. Les exemples donnés portent principalement sur des mélanges présentant un pH extrême ou sur ceux contenant entre 5 et 10 % de composants corrosifs, mais qui ne présentent pas un pH extrême.

¹ UE CLP : Règlement (CE) n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006. Journal officiel de l'Union européenne, L 353, 1-1355, 2008.

² ONU SGH : Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques des Nations Unies (2015). Sixième édition remaniée. Troisième partie : *Health Hazards* – Chapitre 3.2 *Skin corrosion/irritation*. New York, USA, et Genève, Suisse : United Nations. p. 125-136. Disponible [en anglais uniquement] sur : http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev06/English/ST-SG-AC10-30-Rev6e.pdf.

³ UE DPD : Directive 1999/45/CE relative à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses. Journal officiel des Communautés européennes, L 200, 1-68, 1999.

⁴ Règlement (UE) 2016/918. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1474460865370&uri=CELEX:32016R0918>.

⁵ OCDE (2014). Document guide n° 203 : Approches intégrées d'essai et d'évaluation (IATA) pour l'irritation et la corrosion de la peau. Publications du programme Environnement, santé et sécurité, *Series on Testing and Assessment*. Organisation de coopération et de développement économique, Paris. Disponible sur : [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2014\)19&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2014)19&doclanguage=en).

Étape 1 : rassembler les informations existantes, les données physico-chimiques et les résultats de méthodes non expérimentales

- Rassembler les données humaine, animale et *in vitro* existantes et disponibles sur les effets cutanés du produit (mélange) ;
- Rassembler, mesurer ou évaluer les propriétés physico-chimiques du produit telles que son pH et sa réserve acide ou alcaline ;
- Utiliser des méthodes non expérimentales telles que les principes d'extrapolation basés sur des informations existantes et disponibles relatives à des mélanges similaires, issues, par exemple, de sources de données internes ou de banques de données comme DetNet⁶.

Principe d'extrapolation

Comparer les propriétés et la composition du produit avec celles d'autres produits classés comme non corrosifs à la suite d'essais peut mener à un résultat concluant concernant la classification du produit évalué. Ce résultat doit pouvoir être démontré de manière vérifiable en cas de contrôle des autorités responsables.

Si l'on ne parvient pas à un résultat définitif en se fondant sur les sources de données individuelles à disposition, toutes les informations existantes doivent être considérées dans le cadre d'une évaluation de la force probante telle que décrite à l'étape 2.

Étape 2 : analyser les informations collectées et les données pertinentes au moyen d'une évaluation de la force probante des données

- Si l'on ne parvient pas à un résultat définitif concernant la classification et l'étiquetage à la fin de l'étape 1, une évaluation de la force probante doit être réalisée avant de mener d'autres essais. Cette analyse doit être effectuée au cas par cas et surveillée par un expert, conformément aux recommandations habituelles^{2, 5, 7, 8}, qui deviennent indispensables lorsque les informations à disposition révèlent des paramètres contradictoires.
- L'évaluation de la force probante de toutes les informations à disposition doit être transparente et examiner la qualité, la cohérence, l'adéquation et la pertinence de chaque élément d'information, la manière dont sont couverts tous les paramètres et observations pertinents et leur cohérence avec les autres informations.
- Lorsque des éléments de données qualifiés sont cohérents avec le critère approprié ou que les exigences en matière d'information ont été suffisamment couvertes, l'évaluation de la force probante peut être conclue et la classification et l'étiquetage, déterminés. D'autres essais ne sont pas nécessaires.
- Par contre, si les informations restantes après que les données non qualifiées ont été rejetées ou écartées ne sont pas suffisantes et/ou que les informations restantes sont incohérentes ou contradictoires, l'évaluation de la force probante peut indiquer que d'autres essais sont nécessaires.

⁶ <http://www.det-net.eu>.

⁷ ECHA (2015). Guide sur l'application des critères CLP. Guide sur l'étiquetage et l'emballage conformément au règlement (CE) n°1272/2008. Version 4.1. Chapitre 3.2. *Skin corrosion/irritation*. Disponible sur : https://echa.europa.eu/documents/10162/13562/clp_en.pdf.

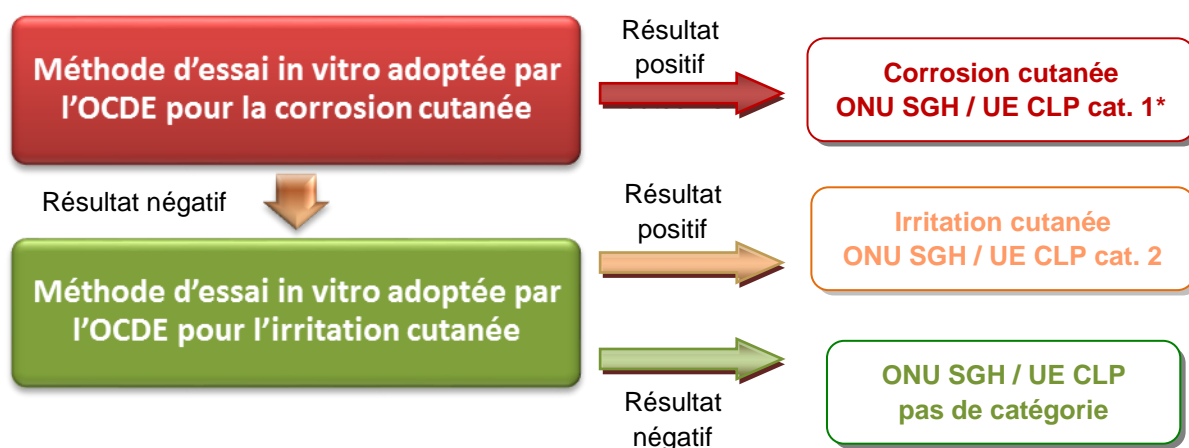
⁸ Guide Swiss CLP, chapitre 4.4.3. Disponible sur : <https://www.anmeldestelle.admin.ch/chem/fr/home/themen/recht-wegleitungen/wegleitungen-interpretationshilfen.html>

Produits (mélanges) présentant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$)

En l'absence d'autres informations, ces produits sont considérés comme corrosifs pour la peau (catégorie 1). Néanmoins, les mélanges présentant un pH extrême mais une faible capacité tampon ne sont pas forcément corrosifs⁹. La relation est exprimée quantitativement : si le pH plus 1/12 de la réserve alcaline $\geq 14,5$ ou si le pH moins 1/12 de la réserve acide $\leq -0,5$, le mélange est considéré comme corrosif. Si la réserve acide ou alcaline suggère que le produit n'est pas corrosif, le résultat n'est pas considéré comme concluant et d'autres essais doivent être effectués en suivant l'une des méthodes d'essai *in vitro* adoptées par l'OCDE et décrites à l'étape 3.

Étape 3 : effectuer des essais supplémentaires basés sur les méthodes *in vitro*

- Si l'évaluation de la force probante ne donne pas de résultats concluants sur les propriétés de corrosion cutanée du produit (mélange), des essais supplémentaires doivent être effectués selon le schéma ci-dessous. En annexe, un tableau décrit les différentes méthodes d'essai *in vitro* adoptées par l'OCDE, leurs champs d'application et leurs limites.



* Selon la 8^e adaptation au progrès technique et scientifique du règlement CLP⁴, les substances et les mélanges peuvent être classés comme corrosifs pour la peau (catégorie 1) si les données ne sont pas suffisantes pour une sous-catégorisation. Pour la classification de produits chimiques dans le groupe 2 selon l'annexe 5 (1.2) OChim¹⁰, aucune sous-catégorie dans la classe « corrosion cutanée » n'est nécessaire.

⁹ Young J.R., How M.J., Walker A.P., Worth W.M.H. (1988), *Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. Toxicology In Vitro* 2S, 19-26.

¹⁰ RS 813.11. Disponible sur : <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20141117/index.html>.

Mélanges présentant un pH extrême (≤ 2 ou $\geq 11,5$) et une réserve acide ou alcaline indiquant que le mélange n'est pas corrosif

D'après les connaissances actuelles et les expériences faites jusqu'à présent, il est recommandé, pour les produits présentant un pH extrême, d'employer les méthodes d'essai *in vitro* selon les lignes directrices 431 ou 435 de l'OCDE. La décision finale dépendra cependant du type de produit (p. ex., agents de blanchiment, détergents textiles) et de la compatibilité du produit avec le champ d'application et les limites de chaque méthode d'essai *in vitro* (telles qu'elles sont décrites dans le tableau en annexe).

- **Un produit chimique présentant un pH extrême n'est pas classé dans le groupe 2 de l'annexe 5 (1.2.) OChim si :**
 - **il a une réserve acide ou alcaline indiquant que le mélange n'est pas corrosif, et que**
 - **le résultat d'une méthode d'essai *in vitro* adoptée par l'OCDE pour la corrosion cutanée est négatif.**

Mélanges contenant entre 5 et 10 % de composants corrosifs mais ne présentant pas un pH extrême ($2 < \text{pH} < 11,5$)

Pour les mélanges contenant entre 5 et 10 % de composants corrosifs pour la peau, mais ne présentant pas un pH extrême, appliquer une approche additive^{1,2} aboutira à une classification prudente dans la classe « corrosion cutanée » (catégorie 1, H314). En l'absence d'une évaluation concluante de la force probante basée notamment sur des principes d'extrapolation à partir de mélanges similaires (cf. étapes 1 et 2), il est recommandé d'effectuer, pour ce type de mélanges, des essais supplémentaires basés sur les méthodes d'essai *in vitro* adoptées par l'OCDE. Le choix de la méthode d'essai dépend du type de produit (p. ex., agents de blanchiment, détergents textiles) et de la compatibilité du produit avec le champ d'application et les limites de chaque méthode d'essai *in vitro* (telles qu'elles sont décrites dans le tableau en annexe).

- **Un produit chimique ne présentant pas un pH extrême, mais contenant entre 5 et 10 % de composants corrosifs, n'est pas classé dans le groupe 2 de l'annexe 5 (1.2.) OChim si :**
 - **le résultat d'une méthode d'essai *in vitro* adoptée par l'OCDE pour la corrosion cutanée est négatif.**

Annexe : méthodes d'essai *in vitro* de l'OCDE et champs d'application

Corrosion cutanée <i>in vitro</i>			
	Méthode d'essai de résistance électrique transcutanée (RET) (OCDE, ligne directrice 430)	Méthodes d'essai sur épiderme humain reconstitué (OCDE, ligne directrice 431)	Méthode d'essai sur membrane d'étanchéité (OCDE, ligne directrice 435)
Classification réglementaire	ONU SGH / UE CLP cat. 1 vs non corrosif	ONU SGH / UE CLP cat. 1 vs non corrosif ONU SGH / UE CLP sous-cat. 1A et sous-cat. 1B et 1C combinées	ONU SGH / UE CLP Cat. 1 vs non corrosif ONU SGH / UE CLP sous-cat. 1A, sous-cat. 1B et sous-cat. 1C
Méthodes disponibles sur le marché acceptées	-	- Modèle standard (SM) EPISKIN™ - Essai de corrosion cutanée (SCT) EpiDerm™ - SkinEthic™ RHE - epiCS® (précédemment connu sous le nom EST-1000)	- Corrositex®
Usage réglementaire	Substances et mélanges (par extension à l'application aux substances)	Substances et mélanges (par extension à l'application aux substances)	Substances et mélanges
Limites	- ne permet pas de distinction entre les trois sous-catégories du SGH (1A, 1B et 1C) - ne permet pas de fournir des informations sur l'irritation cutanée - ne s'applique pas aux gaz et aux aérosols - peut être considéré comme essai sur les animaux dans certains pays	- ne permet pas de distinction entre les sous-catégories 1B et 1C - ne permet pas de fournir des informations sur l'irritation cutanée - ne s'applique pas aux gaz et aux aérosols - les résultats des produits chimiques d'essai n'ayant pas d'interaction spécifique avec le réactif MTT ¹¹ ($\geq 50\%$) doivent être considérés avec prudence si la densité optique (DO) est utilisée comme mesure de la viabilité cellulaire. Ce problème peut être contourné si une procédure de spectrophotométrie HPLC/UPLC est utilisée - risque de sous-estimation dans les essais sur les dérivés d'amines gras ¹²	- ne permet pas de fournir des informations sur l'irritation cutanée - ne s'applique pas aux gaz et aux aérosols - les produits chimiques d'essai qui ne provoquent pas de modifications détectables dans l'essai de compatibilité ne peuvent pas être testés (p. ex., les produits chimiques aqueux dont le pH est compris entre 4,5 et 8,5 se qualifient rarement ¹³) - considéré comme valable dans l'UE uniquement pour les acides, les bases et leurs dérivés
Rôle dans le IATA (OCDE)	Si le résultat est négatif, un essai d'irritation cutanée <i>in vitro</i> devrait être effectué. S'il est nécessaire d'établir une sous-catégorisation, d'autres méthodes d'essai <i>in vitro</i> doivent être utilisées.	Si le résultat est négatif, un essai d'irritation cutanée <i>in vitro</i> devrait être effectué. S'il est nécessaire de faire une distinction entre les sous-catégories 1B et 1C soit la ligne directrice 435 peut être examinée soit le modèle de prédiction EpiSkin™ non adopté dans ce but peut être considéré dans une évaluation de la force probante	Si le résultat est négatif, un essai d'irritation cutanée <i>in vitro</i> devrait être effectué.

¹¹ MTT : bromure de 3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2, 5-diphényltétrazolium [NdT]

¹² Houthoff E, Rugen P, Hart D (2015) *Predictability of in vitro dermal assays when evaluating fatty amine derivatives. Toxicology in Vitro* 29, 1263-1267.

¹³ NIH (1999). *Corrositex®: an in vitro test method for assessing dermal corrosivity potential of chemicals*. NIH Publication n° 99-4495. Research Triangle Park, NC, USA : NIEHS.

Annexe : méthodes d'essai *in vitro* de l'OCDE et champs d'application

Classification réglementaire	Irritation cutanée <i>in vitro</i>
Méthodes disponibles sur le marché acceptées	Méthode d'essai sur épiderme humain reconstitué (OCDE, ligne directrice 439)
Usage réglementaire	ONU SGH / UE CLP cat. 2 si elle s'appuie sur des résultats de corrosion négatifs et ONU SGH / UE CLP sans catégorie
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Essai d'irritation cutanée (SIT) EPISKIN™ - EpiDerm™ SIT - SkinEthic™ SIT^{42bis} - LabCyte EPI-MODEL24 SIT <p style="text-align: center;">Substances et mélanges (par extension à l'application aux substances)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ne permet pas distinguer la catégorie 3 facultative du SGH pour les substances faiblement irritantes, les produits chimiques corrosifs ainsi que les gaz et aérosols - les résultats des produits chimiques d'essai n'ayant pas d'interaction spécifique avec le réactif MTT (≥ 50 %) doivent être considérés avec prudence si la densité optique (DO) est utilisée comme mesure de la viabilité cellulaire. Ce problème peut être contourné si une procédure de spectrophotométrie HPLC/UPLC est utilisée
Rôle dans le IATA (OCDE)	Si le résultat est positif, un essai de corrosion cutanée <i>in vitro</i> devrait être effectué.