



NOUVELLES TECHNOLOGIES ET ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ CHIMIQUE

Résumé



**NOUVELLES TECHNOLOGIES ET ÉVALUATION
DE LA SÉCURITÉ CHIMIQUE**

Rapport du comité d'experts sur les tests intégrés pour les pesticides

LE CONSEIL DES ACADÉMIES CANADIENNES

180, rue Elgin, Ottawa (Ontario) Canada K2P 2K3

AVIS : Le projet sur lequel porte ce rapport a été entrepris avec l'approbation du conseil des gouverneurs du Conseil des académies canadiennes (CAC). Les membres de ce conseil des gouverneurs sont issus de la Société royale du Canada (SRC), de l'Académie canadienne du génie (ACG) et de l'Académie canadienne des sciences de la santé (ACSS), ainsi que du grand public. Les membres du comité d'experts responsable du rapport ont été choisis par le CAC en raison de leurs compétences spécifiques et en vue d'obtenir un équilibre des points de vue.

Ce rapport a été préparé pour le gouvernement du Canada à la demande du ministre de la Santé, qui a déposé une requête à cet effet au nom de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire et par l'intermédiaire du ministre de l'Industrie. Les opinions, constatations, conclusions et recommandations présentées dans cette publication sont celles de leurs auteurs, à savoir des membres du comité d'experts sur les tests intégrés pour les pesticides, et ne représentent pas nécessairement la position des organismes auxquels ils sont affiliés ou dont ils sont employés.

Catalogage avant publication de Bibliothèque et Archives Canada

Conseil des académies canadiennes. Comité d'experts sur les tests intégrés pour les pesticides
Nouvelles technologies et évaluation de la sécurité chimique [ressource électronique]/
Comité d'experts sur les tests intégrés pour les pesticides.

Publ. aussi en anglais sous le titre: Integrating emerging technologies into chemical safety assessment.

Comprend des réf. bibliogr. et un index.

Monographie électronique en format PDF.

Publ. aussi en format imprimé.

ISBN 978-1-926558-40-0

1. Pesticides – Toxicité. 2. Pesticides – Politique gouvernementale – Canada.

I. Titre.

SB959.6.C6814 2012

632°.95

C2011-907918-6

Avis de non-responsabilité : Les données et informations tirées du réseau Internet qui figurent dans le présent rapport étaient exactes, à notre connaissance, à la date de publication du rapport. En raison de la nature dynamique du réseau, les ressources qui sont gratuites et accessibles au public peuvent par la suite faire l'objet de restrictions d'accès ou exiger des frais, et l'emplacement des éléments d'information peut changer lorsque les menus et le contenu des sites font l'objet de modifications.

© 2012 Conseil des académies canadiennes

Imprimé à Ottawa, Canada



Le Conseil des académies canadiennes

Le savoir au service du public

Le Conseil des académies canadiennes (CAC) est un organisme indépendant à but non lucratif qui soutient des évaluations scientifiques, effectuées par des experts, qui alimentent l'élaboration de politiques publiques au Canada. Dirigé par un conseil de 12 gouverneurs et conseillé par un comité consultatif scientifique de 15 membres, le CAC a pour champ d'action la « science » prise au sens large, qui englobe les sciences naturelles, les sciences humaines, la santé, le génie et les lettres.

Les évaluations du CAC sont effectuées par des comités pluridisciplinaires indépendants d'experts venant du Canada et de l'étranger. Ces évaluations visent à faire connaître les problèmes nouveaux, les lacunes des connaissances, les points forts du Canada, de même que les tendances et les pratiques internationales dans les domaines étudiés. Ces études fournissent aux décideurs gouvernementaux, aux universitaires et aux parties prenantes l'information de grande qualité dont ils ont besoin pour élaborer des politiques publiques éclairées et innovatrices.

Toutes les évaluations du CAC subissent un examen formel par des pairs. Elles sont publiées en français et en anglais, et accessibles au public sans frais. Des fondations, des organismes non gouvernementaux, le secteur privé ou tout palier de gouvernement peuvent soumettre au CAC des questions susceptibles de faire l'objet d'évaluations.

Le CAC bénéficie du soutien de ses trois académies membres fondatrices :

La Société royale du Canada (SRC) est le principal organisme regroupant d'éminents scientifiques, chercheurs et gens de lettres au Canada. La SRC a pour objectif premier de promouvoir l'acquisition du savoir et la recherche en arts et en sciences. Elle est composée de près de 2000 membres, hommes et femmes, choisis par leurs pairs pour leurs réalisations exceptionnelles en sciences naturelles, en sciences humaines et en arts. La SRC s'attache à reconnaître l'excellence, à conseiller les gouvernements et les organisations, ainsi qu'à promouvoir la culture canadienne.

L'Académie canadienne du génie (ACG) est l'organisme national par l'entremise duquel les ingénieurs les plus chevronnés et expérimentés du Canada offrent au pays des conseils stratégiques sur des enjeux d'importance primordiale. L'ACG est un organisme indépendant, autonome et à but non lucratif qui a été fondé en 1987. Les membres de l'ACG sont nommés et élus par leurs pairs à titre de membres honoraires, en fonction de leurs réalisations exceptionnelles et de leurs longs états de service au sein de la profession d'ingénieur. Les membres

de l'ACG s'engagent à faire en sorte que les connaissances expertes en génie du Canada soient appliquées pour le plus grand bien de tous les Canadiens et de toutes les Canadiennes.

L'Académie canadienne des sciences de la santé (ACSS) reconnaît des personnes qui ont à leur actif de grandes réalisations savantes dans le domaine des sciences de la santé au Canada. L'ACSS fournit en temps voulu des évaluations éclairées et indépendantes sur des questions urgentes qui touchent la santé des Canadiens et des Canadiennes. De plus, l'ACSS représente le Canada au sein de l'InterAcademy Medical Panel (IAMP), consortium mondial d'académies nationales des sciences de la santé qui vise à alléger le fardeau des soins de santé des peuples les plus pauvres du monde, à renforcer les capacités scientifiques dans le domaine de la santé, ainsi qu'à fournir aux gouvernements nationaux et aux organisations internationales des avis scientifiques indépendants sur la promotion des sciences de la santé et sur les politiques de soins de santé.

Le comité d'experts sur les tests intégrés pour les pesticides

Leonard Ritter (président) Directeur général, Réseau canadien des centres de toxicologie; professeur de toxicologie, Université de Guelph, Guelph (Ontario)

Christopher P. Austin Directeur, Centre de génomique chimique, Instituts nationaux de la santé (NIH) des États-Unis, Bethesda (Maryland)

John R. (Jack) Bend Professeur distingué, Département de pathologie, Département de physiologie et de pharmacologie, Département de pédiatrie, École de médecine et de médecine dentaire Schulich, Université Western Ontario, London (Ontario)

Conrad G. Brunk Professeur de philosophie, Université de Victoria, Victoria (Colombie-Britannique)

Timothy Caulfield, MSRC, MACSS Professeur, Faculté de droit et École de santé publique, directeur de recherche, Institut du droit de la santé, et titulaire de la Chaire de recherche du Canada en droit et en politique de la santé, Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta)

Vicki L. Dellarco Conseillère scientifique, Bureau des programmes sur les pesticides, Agence américaine de protection de l'environnement, Washington (District de Columbia)

Paul A. Demers Directeur, École de santé environnementale, Collège d'études interdisciplinaires; professeur, École de santé de la population et de santé publique, Faculté de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

Warren Foster Professeur, Département d'obstétrique et de gynécologie, Université McMaster, Hamilton (Ontario)

Claire Infante-Rivard Professeure, Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Faculté de médecine, Université McGill, Montréal (Québec)

Catherine Jumarie Professeure, Département des sciences biologiques, Université du Québec à Montréal, Montréal (Québec)

Sam Kacew Directeur adjoint, Toxicologie, Centre R. Samuel McLaughlin d'évaluation du risque sur la santé des populations, Institut de recherche sur la santé des populations, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

Robert J. Kavlock Directeur, Centre national de toxicologie informatisée, Agence américaine de protection de l'environnement, Durham (Caroline du Nord)

Daniel Krewski Directeur, Centre R. Samuel McLaughlin d'évaluation du risque sur la santé des populations, Institut de recherche sur la santé des populations, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

Paul G. Mezey Titulaire de la Chaire de recherche du Canada en modélisation et simulation scientifiques, Université Memorial de Terre-Neuve, St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)

Terry W. Schultz Professeur émérite, Département de médecine comparée, Collège de médecine vétérinaire, Université du Tennessee, Knoxville (Tennessee)

Lettre du président du comité d'experts

Ce rapport sur les tests intégrés pour les pesticides résulte des efforts et de la contribution de 15 experts qui ont enrichi cette évaluation de leur expérience, de leurs connaissances et de leurs points de vue. D'abord et avant tout, je suis sincèrement et profondément reconnaissant envers mes collègues du comité d'experts, qui ont travaillé pendant des heures, des jours et des semaines, afin que nos conclusions soient pertinentes, opportunes et éclairées. Qu'ils sachent que leur dévouement à cette tâche n'est pas passé inaperçu. Ce fut un grand plaisir et un immense privilège de diriger un tel groupe de personnes éminentes lors de nombreuses discussions animées et dans les ébauches du rapport. Je les remercie de m'avoir fourni cette occasion. J'ai également une dette de reconnaissance envers le personnel du CAC pour son soutien et son aide, et notamment pour avoir veillé à ce que nous soyons au bon endroit au bon moment et que nous respections les pratiques et les politiques du CAC. Je voudrais mentionner nommément Renata Osika, Christina McMahon et Michael Tyshenko.

Je tiens à remercier d'une manière toute particulière Maria Trainer, directrice de programme au CAC et principale responsable des travaux du comité d'experts. Dès ma première rencontre avec elle en réponse à l'invitation de présider ce comité, j'ai été conquis par son enthousiasme et sa fougue. Pendant les dix-huit mois qu'ont duré les travaux du comité, elle a fait preuve d'une rare combinaison de talent, d'attention, de discipline, ainsi que d'une énergie sans borne, pour accomplir une tâche colossale. Je sais que mes collègues du comité se joignent à moi pour remercier du fond du cœur cette jeune scientifique d'exception.

Enfin, je remercie personnellement Elizabeth Dowdeswell, présidente du CAC, de sa confiance et de son soutien des plus appréciés.

Le président du comité d'experts sur les tests intégrés pour les pesticides,
Leonard Ritter

Personnel responsable du projet au Conseil des académies canadiennes

Coordination de l'évaluation : Maria A. Trainer, directrice de programme
Christina McMahon, coordonnatrice
de programme

Avec la participation de : Renata Osika, directrice de programme
Michael G. Tyshenko, révision du contenu
Joanna Ordowaz, révision stylistique
du texte anglais
Accurate Communications,
conception graphique
Benoît Thouin, TETRACOMM inc.,
réalisation de la version française
Mary-Christine Thouin, TETRACOMM inc.,
relecture du texte français

Examen du rapport

Ce rapport a été examiné, à l'état d'ébauche, par les personnes mentionnées ci-dessous. Celles-ci ont été choisies par le Conseil des académies canadiennes en raison de la diversité de leurs points de vue, de leurs domaines de spécialisation et de leurs origines dans les secteurs de la recherche, de l'entreprise privée, des politiques et des organisations non gouvernementales.

Ces examinateurs ont évalué l'objectivité et la qualité du rapport. Leurs avis — qui demeureront confidentiels — ont été pleinement pris en considération par le comité d'experts, et la plupart de leurs suggestions ont été incorporées dans le rapport. Nous n'avons pas demandé à ces personnes d'approuver les conclusions du rapport, et elles n'ont pas vu la version définitive du rapport avant sa publication.

Le comité d'experts sur les tests intégrés pour les pesticides et le Conseil des académies canadiennes assument l'entière responsabilité du contenu définitif de ce rapport.

Le CAC tient à remercier les personnes suivantes d'avoir bien voulu examiner le rapport :

Pierre Ayotte Professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, et membre de l'unité de recherche en santé publique du Centre hospitalier universitaire de Québec, Université Laval, Ste-Foy (Québec)

Alan R. Boobis Professeur, Département de médecine, Collège impérial de Londres, Londres (Royaume-Uni)

Gail Charnley Directrice, HealthRisk Strategies, Washington (District de Columbia)

Mark Cronin Professeur, École de pharmacie et de chimie, Université John-Moore, Liverpool (Royaume-Uni)

Julia Fentem Gestionnaire principale, Centre de la sécurité professionnelle et environnementale (SEAC), Unilever, Bedfordshire (Royaume-Uni)

Claire A. Franklin Administratrice, The LifeLine Group, Annandale (Virginie)

Thomas Hartung Directeur, Centre pour les solutions de rechange aux tests sur les animaux (CAAT), École Bloomberg de santé publique, Université Johns-Hopkins, Baltimore (Maryland)

Michael P. Holsapple Directeur général, Institut de la santé et des sciences de l'environnement, Institut international des sciences de la vie (ILSI-HESI), Washington (District de Columbia)

Kannan Krishnan Professeur, Département de santé environnementale et santé au travail, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec)

Martin Stephens Associé de recherche principal, Centre pour les solutions de rechange aux tests sur les animaux (CAAT), Université Johns-Hopkins, Baltimore (Maryland)

Andrew Worth Directeur du projet de toxicologie informatisée, Institut pour la santé et la protection des consommateurs, Commission européenne, Ispra (Italie)

La procédure d'examen du rapport a été supervisée, au nom du conseil des gouverneurs et du comité consultatif scientifique du CAC, par la **D^{re} Judith Hall**, professeure de pédiatrie et de génétique médicale à l'Université de la Colombie-Britannique. Son rôle était de s'assurer que le comité d'experts prenne en considération de façon entière et équitable les avis des examinateurs. Le conseil des gouverneurs du CAC n'autorise la publication du rapport d'un comité d'experts qu'une fois que la personne responsable du contrôle de l'examen du rapport confirme que le rapport satisfait bien aux exigences du CAC. Le CAC remercie la D^{re} Hall d'avoir supervisé consciencieusement l'examen du rapport.

La présidente-directrice générale du Conseil des académies canadiennes,
Elizabeth Dowdeswell

Résumé

INTRODUCTION

Les pesticides sont très utilisés en agriculture, ainsi que pour des applications industrielles comme l'entretien de corridors pour les lignes de transport d'électricité ou, jusqu'à récemment, de terrains en zone urbaine. L'innocuité des pesticides a fait l'objet d'énormément d'attention, notamment quant à leur utilisation dans les villes et les zones résidentielles, et de nombreuses provinces ont déjà mis en place ou envisagent des restrictions à ce sujet. Au Canada, l'innocuité des pesticides en général et l'évaluation de cette innocuité par des organismes gouvernementaux tels que l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) préoccupent de nombreux citoyens sur les plans de la santé et de l'environnement. Les pesticides sont généralement formés de deux composantes : un ingrédient actif qui agit contre le parasite visé, ainsi qu'un mélange de solvants et d'adjuvants dans lequel l'ingrédient actif est dissout et qui favorise souvent son action.

In vivo :

Dans un organisme vivant. Se dit par exemple de tests de toxicité menés sur des modèles animaux.

In silicio :

Dans un ordinateur ou par simulation informatique.

In vitro :

Dans un milieu biologique artificiel, à l'extérieur d'un organisme vivant.

Point limite d'un mécanisme d'action :

Point limite qui peut être mesuré à l'aide d'un test conçu pour évaluer une réaction cellulaire ou physiologique donnée. Le mécanisme d'action précis dépend du niveau d'organisation biologique auquel le phénomène est observé.

Les ingrédients actifs des pesticides font partie des composés les plus sévèrement réglementés disponibles dans le commerce. L'évaluation toxicologique (tests de laboratoire) d'un ingrédient actif suit un protocole semblable à celui de l'évaluation préclinique de l'innocuité d'un médicament. Les données toxicologiques sur les pesticides servent à évaluer les risques écologiques, les risques pour la santé humaine (y compris ceux liés à la présence de résidus dans les aliments), de même que les risques liés à l'exposition professionnelle ou autre. Par contre, cette évaluation approfondie des ingrédients actifs contraste avec les données exigées à propos des autres composantes des pesticides. Ces produits de formulation,

ajoutés dans les pesticides pour en améliorer les propriétés physico-chimiques, en faciliter l'utilisation ou en accroître la stabilité, ne sont généralement pas soumis à une batterie complète de tests de toxicité, et l'on dispose souvent de données limitées à leur sujet. Par conséquent, un pesticide commercialisé contient souvent une combinaison de composés bien documentés et d'autres sur lesquels peu de données sont disponibles.

Le degré variable de documentation des composantes d'un pesticide reflète la situation de la plupart des produits chimiques industriels. Alors que d'énormes quantités de données sont disponibles pour certaines substances (p. ex. les ingrédients actifs de pesticides et les médicaments), on possède très peu de données sur la grande majorité des produits chimiques industriels. En effet, selon des estimations récentes, les données de toxicité sont absentes pour 87 % des produits chimiques commercialisés (voir Hartung, 2009). Même si des organismes de réglementation s'intéressent à cette question partout dans le monde, il est impossible d'évaluer l'innocuité de milliers de composés à l'aide des méthodes actuelles de tests de toxicité *in vivo*.

Les efforts d'harmonisation entre les pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) ont conduit à la définition de jeux de données normalisés qui doivent être soumis avec toute demande d'homologation d'un pesticide. Le comité d'experts en a conclu que les pesticides constituent un excellent groupe modèle de produits pour l'élaboration d'un plan ou d'un cadre d'intégration de nouvelles techniques de test dans les méthodes actuelles.

« À l'heure actuelle, nous n'arrivons pas à exploiter de manière efficace les découvertes scientifiques pour en déduire des traitements. Nous n'arrivons pas non plus à utiliser pleinement nos connaissances pour assurer l'innocuité des aliments et des produits médicaux. Il nous faut des méthodes du XXI^e siècle pour les produits et les problèmes du XXI^e siècle... »

« La plupart des outils toxicologiques qui servent aux évaluations réglementaires font appel à de fortes doses administrées à des animaux ainsi qu'à des procédures implicites d'extrapolation. Ces outils ont relativement peu évolué depuis des décennies, malgré les révolutions scientifiques du dernier demi-siècle. Pour réaliser des économies de temps et d'argent, il nous faut de meilleurs modèles prédictifs, afin de cerner les sujets de préoccupation plus tôt dans le processus de mise au point des produits. Nous devons aussi moderniser les outils qui nous permettent d'évaluer les nouveaux risques potentiels liés à l'exposition aux aliments et à d'autres produits... »

Traduit de Margaret A. Hamburg (commissaire à l'Administration des aliments et drogues des États-Unis), 2010. « Advancing regulatory science », *Science*, vol. 331, n° 6020, p. 987.

LE CONTEXTE

Traditionnellement, la toxicologie réglementaire fait appel à des études effectuées sur des animaux de laboratoire et à des estimations de l'exposition humaine pour définir les dangers et les risques liés à des substances chimiques. Les règles actuelles concernant les tests des ingrédients actifs des pesticides exigent une batterie de tests considérable, qui produit des données sur les effets nocifs potentiels pour une vaste gamme de points limites, chez diverses espèces, pour différentes expositions, et ce à des stades et pour des processus cruciaux de la vie. Les données des tests sur des animaux servent à déterminer les effets nocifs potentiels et à élaborer des relations dose-effet que l'on combine avec des modèles d'estimation (ou des mesures) de l'exposition humaine, afin d'obtenir une évaluation des risques correspondant à divers scénarios d'utilisation des pesticides.

Depuis plusieurs décennies, les ingrédients actifs des pesticides ont fait l'objet de tests approfondis, de sorte qu'ils font partie des produits chimiques commercialisés pour lesquels on possède le plus de données. Par contre, le schéma actuel de test des pesticides est coûteux en temps et en argent, et il est donc impossible en pratique de l'appliquer aux milliers de substances chimiques que les gouvernements du monde entier doivent maintenant étudier. Il y a donc un écart important entre les besoins et les capacités en matière de tests de toxicité.

Pour un grand nombre d'entre eux, les tests toxicologiques actuels ont été mis au point il y a plus de trente ans. Comme l'ensemble de la science, nos connaissances en physiologie ont évolué au cours des dernières décennies. Mais ces progrès ne se sont pas traduits par des modifications à la batterie de tests de toxicité exigés pour les décisions en matière de réglementation (voir Seidle et Stephens, 2009). Beaucoup des tests normalisés utilisés à l'heure actuelle, même s'ils étaient à jour au moment de leur création, « ... ont relativement peu évolué depuis des décennies, malgré les révolutions scientifiques du dernier demi-siècle. Pour réaliser des économies de temps et d'argent, il nous faut de meilleurs modèles prédictifs, afin de cerner les sujets de préoccupation plus tôt dans le processus de mise au point des produits. Nous devons aussi moderniser les outils qui nous permettent d'évaluer les nouveaux risques potentiels liés à l'exposition aux aliments et à d'autres produits... » (traduit de Hamburg, 2010). De plus, les protocoles traditionnels en toxicologie n'ont pas été conçus pour produire (ou intégrer) des données relatives aux mécanismes moléculaires et aux voies de signalisation.

Les problèmes inhérents aux méthodes actuelles sont donc de deux ordres : combler le manque de données de toxicité concernant la grande majorité des produits chimiques industriels; reconnaître que les décisions de réglementation

doivent être fondées sur les meilleures connaissances scientifiques disponibles. Par conséquent, afin de mieux évaluer les risques pour la santé humaine, il faut de nouvelles méthodes qui soient davantage prédictives, plus fiables, plus rapides, moins coûteuses, et qui donnent des renseignements fondés sur les mécanismes de toxicité de chaque substance.

Fortes des progrès réalisés en sciences de l'information, en biologie (moléculaire, cellulaire et des systèmes), ainsi que dans la mise au point de tests de criblage à haut débit pour la découverte de médicaments, la toxicologie est en passe d'intégrer la connaissance des voies biologiques par lesquelles les produits chimiques exercent des effets nocifs sur la santé. Cela permettra d'évaluer un plus grand nombre de substances et de mieux comprendre les propriétés toxicologiques intrinsèques de divers produits chimiques. En plus de leur application à des substances précises, ces nouvelles méthodes fourniront aussi de nouveaux moyens d'évaluer les effets de combinaisons de produits et de nouvelles manières de caractériser l'exposition à ces produits.

APPROCHES INTÉGRÉES EN MATIÈRE D'ESSAIS ET D'ÉVALUATION

Les approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (en abrégé IATA pour *Integrated Approaches to Testing and Assessment*) constituent un paradigme fondamentalement nouveau dans le domaine des tests réglementaires de toxicité. Avec les IATA, les tests de toxicité uniformes actuellement exigés pour des substances à propos desquelles on dispose de beaucoup de données pourraient être remplacés par une stratégie de tests raffinée et ciblée. Cette stratégie serait adaptée au profil de toxicité et à l'utilisation prévue de chaque produit et serait suffisamment souple pour traiter les nombreuses substances pour lesquelles les données de toxicité sont limitées ou inexistantes.

IATA : Ensemble progressif de méthodes de collecte de données, de test et d'évaluation qui intègre divers types de données (dont des propriétés physico-chimiques et autres propriétés chimiques, de même que des données de toxicité *in vitro* et *in vivo*). Combinées de manière appropriée à des estimations d'exposition, les IATA permettent de prédire les risques. Les substances qui ne conviennent pas sont exclues dès les premières étapes du processus, ce qui diminue le nombre de substances soumises à la batterie complète de tests réglementaires. Des hypothèses plausibles et vérifiables sont formulées sur la base de l'information disponible ou de l'information tirée des tests des premières étapes, et seuls des tests ciblés sont effectués par la suite. Une substance qui ne satisfait pas aux exigences en matière de toxicité lors des premières étapes est exclue des étapes subséquentes.

Fondées sur des hypothèses, les IATA peuvent intégrer, de manière transparente et scientifiquement crédible, de nouvelles connaissances dans les tests de toxicité existants. Elles reposent sur une variété d'outils et de techniques (*in vitro*, *in vivo* et *in silicio*) afin que les ressources de test soient concentrées sur les points limites de toxicité préoccupants. La force des IATA réside dans l'étendue de l'information utilisée pour comprendre le profil toxicologique d'un produit chimique. Au bout du compte, l'ensemble de cette information permet d'éclairer de manière plus fiable une décision de réglementation.

LA QUESTION POSÉE AU CAC

En mai 2009, le gouvernement du Canada, par le truchement de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, a demandé au Conseil des académies canadiennes de former un comité d'experts, afin de répondre à la question suivante : « Quel est l'état des connaissances scientifiques qui sous-tendent l'utilisation de stratégies de tests intégrés pour l'évaluation réglementaire des risques humains et environnementaux liés aux pesticides? » Le mandat du comité a été précisé dans les sous-questions suivantes :¹

- Quel est l'état des connaissances scientifiques en ce qui concerne les outils et les sources de données associés à des stratégies de tests intégrés?
- Quel est l'état actuel du recours à des stratégies de tests intégrés pour l'évaluation des risques des pesticides, produits pharmaceutiques, produits chimiques industriels et autres substances chimiques par des organismes de réglementation dans le monde?
- Si des stratégies de tests intégrés étaient mises en œuvre, quelles conséquences cela pourrait-il avoir sur la perception et la confiance du public envers l'évaluation réglementaire et les décisions de gestion des risques liés aux pesticides?

1 Même si l'évaluation des risques pour la santé humaine et l'évaluation des risques pour l'environnement ont en commun plusieurs propriétés fondamentales, elles présentent des différences substantielles quant à leur portée et à la philosophie sous-jacente. Par conséquent, les compétences requises pour répondre à la question sont très différentes selon que l'on adopte le point de vue des risques pour la santé humaine ou celui des risques environnementaux. Pour cette raison, et étant donné son domaine d'expertise, le comité a choisi de s'intéresser principalement aux méthodes de test qui sont à la base de l'évaluation des risques pour la santé humaine. Le présent rapport n'aborde pas explicitement la compréhension des voies de toxicité en fonction de la biologie des espèces visées par les tests d'écotoxicité, mais il y a néanmoins des recoupements, et le rapport tente d'établir des liens avec cet aspect lorsque c'est possible.

LES CONCLUSIONS

Quel est l'état des connaissances scientifiques qui sous-tendent l'utilisation de stratégies de tests intégrés pour l'évaluation réglementaire des risques humains et environnementaux liés aux pesticides?

Jusqu'à ce jour, les méthodes de la toxicologie informatisée (en remplacement des tests traditionnels sur des animaux) ont surtout servi à soutenir des décisions de réglementation concernant des produits chimiques, par exemple des produits de formulation de pesticides, pour lesquels peu de données étaient disponibles.

Le comité n'a pas connaissance

d'un jeu complet de méthodes qui pourrait aujourd'hui remplacer l'ensemble des tests traditionnels (même dans le cas de substances pour lesquelles on dispose de peu de données), mais l'état de la science évolue rapidement. Avec la mise au point de tels outils et méthodes, le comité s'attend à ce que les stratégies de tests intégrés jouent un rôle de plus en plus important dans le processus décisionnel, avec une adaptation dans le cas des produits pour lesquels il y a beaucoup de données. Ajoutés aux données existantes, ces nouveaux moyens permettront de mieux répondre aux exigences de la réglementation et aideront à assurer la transition vers des tests et évaluations fondés sur des hypothèses.

« Nous proposons de remplacer les tests *in vivo* sur des animaux par des tests *in vitro*, des tests *in vivo* sur des organismes inférieurs, ainsi que des modèles informatisés d'évaluation de la toxicité. »

Traduit de Francis Collins (alors directeur de l'Institut national américain de recherche sur le génome humain, actuellement directeur des NIH – Instituts nationaux de la santé des États-Unis), 2008. « Toxicology: Transforming environmental health protection », *Science*, vol. 319, n° 5865, p. 906-907.

Quel est l'état des connaissances scientifiques en ce qui concerne les outils et les sources de données associés à des stratégies de tests intégrés?

Avec les approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (IATA), la toxicologie deviendra davantage pragmatique et consistera moins à décrire *ce qui* se passe, mais plutôt *comment* cela se passe. Il n'existe toutefois pas d'IATA universelle. Toute IATA repose fondamentalement sur l'existence d'une voie d'effets nocifs (VEN) qui définit une relation de cause à effet entre des événements clés survenant à divers niveaux d'organisation biologique et un point limite *in vivo* à réglementer. Les progrès de nombreuses disciplines scientifiques contribuent à l'évolution rapide d'outils nouveaux et pertinents. Les domaines de la biologie des systèmes et de la toxicologie informatisée sont au cœur de cette évolution.

Les IATA font appel à des outils de nombreuses disciplines. Ces outils sont à des stades différents d'avancement et évoluent constamment. Certains d'entre eux utilisent des méthodes calculatoires pour exploiter des données de toxicité existantes; d'autres mettent l'accent sur la production de nouvelles données à l'aide de diverses méthodes fondées sur les progrès rapides de la biologie des systèmes. Un engagement concret de la part des organismes de réglementation à l'échelle internationale, ainsi que des études de validation de principe permettant de connaître les nouvelles méthodes et de leur faire confiance, feront en sorte que ces outils deviendront plus acceptables et applicables dans un contexte de réglementation.

Au cours des cinq dernières années, d'importants efforts de recherche ont été consacrés à l'élaboration de méthodes et de modèles de toxicologie prédictive et à de solides études de validation de principe. Ces dernières études ont mis en lumière l'importance de données exhaustives sous forme électronique et ont démontré la valeur des données patrimoniales dans l'évolution de la toxicologie prédictive.

Grâce à ces études, on peut maintenant se servir d'outils d'IATA pour prédire des points limites de toxicité aiguë. D'autres outils d'IATA permettant d'évaluer des effets locaux critiques seront probablement disponibles dans un avenir rapproché (d'ici un à deux ans). La détermination de points limites à long terme (cancérogénicité, toxicité pour la reproduction) sans recourir à des animaux pose des défis plus importants. Il faudra probablement attendre au moins une décennie avant que de telles méthodes soient utilisables dans un contexte de réglementation. On peut également recourir à des outils d'IATA dans un contexte de réglementation pour combler les lacunes des données disponibles sur certains produits chimiques. À l'heure actuelle, les décisions de réglementation concernant ces produits sont prises à partir de peu de (ou sans) données primaires.

Quel est l'état actuel du recours à des stratégies de tests intégrés pour l'évaluation des risques des pesticides, produits pharmaceutiques, produits chimiques industriels et autres substances chimiques par des organismes de réglementation dans le monde?

Il y a un certain nombre d'exemples d'utilisation de composantes d'IATA dans un contexte de réglementation de produits chimiques industriels et de produits pour les soins personnels. Par contre, on ne connaît aucun cas de déploiement hiérarchique complet d'IATA dans un contexte de réglementation.

Le comité prévoit que le déploiement de stratégies d'IATA dans un contexte de réglementation dépendra du type de produit chimique et de la nature du processus décisionnel. Dans les cas où peu de données sont disponibles, le manque de données à l'appui d'hypothèses rationnelles sur un potentiel toxicologique plausible pourrait susciter l'adoption d'une nouvelle approche. Les substances pour lesquelles on possède beaucoup de données sont déjà soumises à une batterie complète de tests de toxicité. La pertinence de nouvelles méthodes pourrait donc être plus longue à établir et dépendre de la confiance envers ces méthodes. Même si l'adoption de stratégies d'IATA peut affiner et simplifier les tests de ces produits chimiques et augmenter la fiabilité des résultats, le comité ne prévoit pas dans leur cas un déploiement important des IATA à court terme.

Les IATA sont fondées sur l'utilisation de toutes les données disponibles afin de déterminer les lacunes des connaissances et éclairer le processus décisionnel. La notion d'IATA reposant sur une compréhension des mécanismes biologiques qui expliquent les effets toxicologiques pourrait résulter en une stratégie de test plus efficace, qui n'exigerait pas d'évaluer à l'aide d'un test *in vivo* tous les points limites de toutes les substances.

En raison de la nature dynamique des IATA, il faut une nouvelle approche de l'élaboration et de l'approbation réglementaire de tests. Les méthodes de remplacement (qu'elles reposent ou non sur des tests) ciblent généralement des réactions cellulaires ou physiologiques précises et excluent de ce fait une validation un pour un à l'aide de données obtenues

in vivo. La méthode des voies d'effets nocifs (VEN) permet d'utiliser un ensemble de modèles ou de tests (et les bases de données qui en résultent) visant des étapes données d'une voie spécifique. Chaque test ou donnée d'un ensemble d'information est utilisé au cours de la prochaine étape d'une IATA ou dans le cadre d'une stratégie globale de tests intégrés. La justification scientifique d'une méthode de remplacement doit donc mettre l'accent sur la relation entre les résultats d'un test et ce que l'on connaît d'une VEN sur le plan biologique. Le comité estime donc que la validation scientifique d'une nouvelle méthode de test doit reposer sur une compréhension de la VEN biologique ou du mode d'action (MA) de la substance. Des tests de remplacement seraient donc validés au regard de points

« La raison pour laquelle de nouveaux concepts, peu importe le domaine scientifique, sont difficiles à saisir est toujours la même : les scientifiques d'aujourd'hui essaient de les représenter à partir d'idées du passé. »

Traduit de Freeman Dyson, 1958.

limites liés à des mécanismes d'action et non au regard d'un protocole *in vivo* actuel qui pourrait ne pas prédire de manière valable les effets nocifs dans des populations humaines.

L'élaboration de tests doit reposer sur une collaboration fonctionnelle entre organismes de réglementation et scientifiques, afin que les tests soient mis au point en fonction des besoins. Avant d'être approuvée, toute nouvelle méthode doit faire l'objet d'une évaluation et d'un examen par des pairs quant à ses hypothèses, sa pertinence, sa fiabilité, sa sensibilité et sa spécificité. Parallèlement à cela, il faut renforcer les capacités du milieu de la réglementation, afin que ses acteurs soient à l'aise avec les concepts scientifiques qui sous-tendent les nouveaux tests et qu'ils soient familiarisés avec les données résultant de ces tests.

Si des stratégies de tests intégrés étaient mises en œuvre, quelles conséquences cela pourrait-il avoir sur la perception et la confiance du public envers l'évaluation réglementaire et les décisions de gestion des risques liés aux pesticides?

De telles conséquences ne font aucun doute. Une question majeure qui sera soulevée par la mise en œuvre des nouveaux outils d'IATA dans le système de réglementation sera de savoir si ces modifications amélioreront la capacité de déterminer les risques les plus importants pour la santé humaine et pour l'environnement ou si elles compromettront cette capacité au profit d'autres valeurs sociales et économiques. Le public exigera probablement l'assurance que les nouvelles méthodes diminuent de manière générale les incertitudes dans l'évaluation des risques chimiques et que, lorsque de nouvelles incertitudes sont introduites, elles sont traitées avec au moins autant de précautions que dans le système actuel (voir le chapitre 5).

Le grand public est particulièrement préoccupé par les risques liés aux pesticides chimiques, et les modifications des processus réglementaires soulèveront à coup sûr des inquiétudes. Les organismes de réglementation devront assurer au public que ces modifications visent à fournir des évaluations plus fiables des risques pour la santé et pour l'environnement plutôt qu'à simplifier les processus et sacrifier la sécurité au profit de bénéfices sociaux ou économiques.

Même si le grand public ne comprend pas en profondeur les forces et les faiblesses du système actuel d'évaluation des risques chimiques, les parties prenantes concernées évalueront probablement tout changement au regard de cet étalon

historique, peu importe ses limites intrinsèques. Les organismes de réglementation devront probablement aborder les questions suivantes :

- Les nouveaux outils d'IATA vont-ils compléter (et donc renforcer) le système actuel ou vont-ils le remplacer?
- Quelles incertitudes scientifiques du système actuel de gestion des produits chimiques sont diminuées par la mise en œuvre de nouveaux outils d'IATA? Quelles incertitudes nouvelles sont introduites par le recours à ces outils?
- Comment les modifications des incertitudes scientifiques seront-elles traitées dans le processus de réglementation?
- Les « marges de sécurité » actuellement utilisées dans le système de tests de toxicité *in vivo* seront-elles réduites?
- Les normes de sécurité relatives à certains types de produits chimiques seront-elles abaissées?

Le comité est d'avis que les nouveaux outils d'IATA peuvent et doivent être introduits dans le système de réglementation uniquement à titre de moyens supplémentaires. Il est aussi d'avis que cela peut se faire d'une manière qui augmente la capacité du système de déterminer de façon plus fiable les risques les plus importants, notamment dans le cas des produits chimiques pour lesquels on dispose de peu de données. Cette façon de faire permettra de répondre aux préoccupations du public résumées ci-dessus d'une manière qui maintiendra, et même renforcera, la confiance du public envers la réglementation des pesticides chimiques.

La transparence est cruciale pour bâtir la confiance du public envers le système de réglementation au moment de la mise en œuvre d'outils d'IATA. Il est important d'expliquer l'utilisation des nouveaux outils avec le plus de clarté et de précision possible, et de montrer distinctement comment les nouvelles certitudes et incertitudes scientifiques seront traitées.

SYNTHÈSE

Selon des estimations récentes, les données de toxicité sont absentes pour 87 % des produits chimiques commercialisés (voir Hartung, 2009). Alors que l'innocuité de

certains produits chimiques tels que les ingrédients actifs des pesticides s'appuie sur une quantité considérable de données toxicologiques qui ont grandement contribué à notre compréhension de la toxicologie de ces produits, il est impossible en pratique d'étudier de la même manière les dizaines de milliers de substances que les agences de réglementation du monde entier doivent maintenant catégoriser. Par conséquent, les possibilités de test de toxicité sont loin de combler les attentes, et il y a un besoin urgent de nouvelles méthodes qui soient davantage prédictives, plus fiables, plus rapides, moins coûteuses, et qui donnent des renseignements fondés sur les mécanismes de toxicité de chaque substance, afin de mieux évaluer les risques pour la santé humaine.

« Tous les modèles sont erronés, mais certains sont utiles. »

George Box, 1987.

En mai 2009, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, a demandé au Conseil des académies canadiennes de former un comité d'experts pour répondre à la question suivante : « Quel est l'état des connaissances scientifiques qui sous-tendent l'utilisation de stratégies de tests intégrés pour l'évaluation réglementaire des risques humains et environnementaux liés aux pesticides? » Même s'il n'existe pas encore de jeu complet de méthodes qui pourrait aujourd'hui remplacer l'ensemble du système de tests actuel, la science progresse rapidement et le comité s'attend à une évolution générale vers le recours à des stratégies de tests intégrés dans le processus décisionnel. Il prévoit aussi que, au cours des 2 à 10 prochaines années, cela éclairera mieux les décisions concernant les produits chimiques, peu importe la quantité de données que l'on possède à leur sujet. Le comité prévoit que le déploiement de stratégies d'approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (IATA) dans un contexte de réglementation dépendra du type de produit chimique et de la nature du processus décisionnel.

Les risques potentiels associés à l'exposition à des pesticides sont déjà une source de beaucoup d'inquiétude pour bien des gens, et il est presque certain que l'adoption de nouvelles stratégies d'IATA dans le processus de réglementation soulignera et exacerbera encore davantage ces préoccupations. Les organismes de réglementation doivent reconnaître le besoin d'inviter le public à un véritable dialogue, afin de donner l'assurance que non seulement les nouvelles IATA visent à diminuer les incertitudes liées à l'évaluation des risques chimiques, mais que ces changements donneront des évaluations plus fiables des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement, plutôt que de seulement simplifier les processus et sacrifier la sécurité au profit de bénéfices sociaux ou économiques.



Council of Canadian Academies
Conseil des académies canadiennes

Conseil des académies canadiennes
180, rue Elgin, bureau 1401
Ottawa (Ontario) K2P 2K3
Tél. : 613-567-5000
www.sciencepourlepublic.ca