

NOUVELLES TECHNOLOGIES ET ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ CHIMIQUE

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



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

Le 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 (CAC) 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 CAC 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 **Dre 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 Dre 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 suivantes¹ :

- 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. »

Traduit de 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.

Table des matières

1	Introduction	XXX
1.1	Le mandat du comité d'experts.....	1
1.2	Les travaux du comité.....	1
1.3	Définition du problème abordé par le comité	2
1.3.1	Que sont les approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation?.....	3
1.3.2	Pourquoi les pesticides?	3
1.3.3	Pourquoi maintenant?	5
1.4	Structure du présent rapport.....	6
2	Approche actuelle des tests et de l'évaluation des risques dans un cadre réglementaire	7
2.1	Brève introduction aux tests et à la réglementation sur les pesticides	10
2.1.1	L'importance de la réglementation.....	11
2.1.2	Compétences concernant la réglementation des pesticides au Canada.....	12
2.2	Collaboration internationale en matière de réglementation des pesticides	20
2.2.1	L'Organisation de coopération et de développement économiques.....	21
2.2.2	L'Organisation des Nations Unies	22
2.2.3	L'Autorité européenne de sécurité des aliments.....	25
2.2.4	Le Groupe de travail technique de l'Accord de libre-échange nord-américain sur les pesticides	25
2.2.5	Le rôle du Canada dans la collaboration internationale en matière de réglementation des pesticides	26
2.3	Évaluation et gestion des risques liés aux pesticides	26
2.3.1	Évaluation des risques liés aux pesticides au Canada	30
2.4	Le système actuel de tests de toxicité.....	33

2.5	Critique du système actuel de tests de toxicité	38
2.5.1	Prédictivité et pertinence pour l'être humain	39
2.5.2	Incapacité à évaluer des mélanges de produits chimiques.....	41
2.5.3	Couverture limitée de l'univers des produits chimiques présents dans l'environnement.....	44
2.5.4	Le défi des données épidémiologiques	44
2.5.5	Incapacité à évaluer effectivement les mécanismes de toxicité	51
2.5.6	Effets endocriniens possibles des produits chimiques présents dans l'environnement.....	52
2.5.7	Valeur des analyses rétrospectives des stratégies de tests actuelles.....	54
2.5.8	Résumé du système actuel de réglementation	55
2.6	Approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation	56
3	Outils et sources de données associés à des stratégies de tests intégrés	61
3.1	Introduction aux approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation.....	65
3.2	L'état des connaissances scientifiques en matière de nouvelles méthodes de test	68
3.2.1	Voie d'effets nocifs (VEN).....	70
3.2.2	Approche fondée sur le mode d'action (MA).....	75
3.2.3	Mieux comprendre les réactions biologiques : biologie des systèmes et biologie calculatoire.....	78
3.2.4	Toxicologie informatisée.....	88
3.3	L'état des connaissances scientifiques en matière de nouveaux outils de test et de sources de données	96
3.3.1	Le seuil de préoccupation toxicologique.....	96
3.3.2	Relations structure-activité et catégorisation des produits chimiques	99
3.3.3	Modèles pharmacocinétiques fondés sur la physiologie.....	112
3.3.4	Criblage à haut débit (HTS) pour les tests réglementaires de toxicité	116
3.3.5	Création de tissus virtuels	126

3.3.6	Résumé des principaux outils de modélisation de la toxicité	130
3.4	Défis scientifiques et occasions de recherche	131
3.4.1	Élaboration de tests <i>in vitro</i> et d'HTS	131
3.4.2	Épidémiologie moléculaire et détermination de biomarqueurs appropriés	135
3.4.3	Réalisation de bases de connaissances intégrées et interactives	139
3.4.4	Modernisation des pratiques de laboratoire	140
3.4.5	Validation et approbation de nouvelles méthodes de test	142
3.5	Transition vers l'avenir	143
3.6	Résumé du chapitre	144

4 L'état du recours à des stratégies de tests intégrés pour l'évaluation des risques 147

4.1	Applications actuelles des IATA au Canada, aux États-Unis et en Europe	149
4.1.1	Le Canada	150
4.1.2	L'Union européenne	155
4.1.3	Les États-Unis	164
4.1.4	Utilisations actuelles du seuil de préoccupation toxicologique à des fins de réglementation dans divers pays	177
4.1.5	Résumé de l'état de mise en œuvre des IATA dans la réglementation	181
4.2	Validation scientifique et approbation de tests d'IATA	183
4.2.1	L'approche actuelle de la validation	183
4.2.2	Des normes fondées sur le rendement au lieu d'un remplacement un pour un	186
4.3	Répondre aux besoins des organismes et du processus de réglementation : le besoin d'un engagement fonctionnel	190
4.3.1	Les trois principaux domaines d'activité de l'évaluation des risques chimiques	190
4.3.2	L'importance d'une collaboration fonctionnelle	193
4.3.3	Des méthodes d'évaluation préalable aux outils de test de toxicité	195
4.4	Résumé du chapitre	199

5	Répercussions possibles sur la perception et la confiance du public envers l'évaluation réglementaire des risques	203
5.1	La perception de ce qu'est un risque acceptable	205
5.1.1	Facteurs critiques qui influent sur la perception d'un risque acceptable	206
5.1.2	L'importance de la perception des risques.....	212
5.2	Conséquences en ce qui concerne l'adoption d'outils d'IATA pour l'évaluation des risques liés aux pesticides	213
5.2.1	Bref rappel de l'évaluation des outils d'IATA par le comité.....	214
5.2.2	Profil des risques liés aux pesticides chimiques et de la gestion des risques.....	215
5.3	Communications dans le contexte de la gestion des risques chimiques.....	224
5.4	Résumé du chapitre	230
6	Intégration de nouvelles technologies dans l'évaluation de la sécurité chimique	232
6.1	L'avenir : Évolution des IATA, du concept scientifique à l'application dans un contexte de réglementation	234
6.1.1	Établissement des fondements nécessaires	236
6.1.2	Évolution des fondements scientifiques.....	238
6.1.3	Évolution des sources de données et des outils	240
6.1.4	Un nouveau rôle pour la santé des populations.....	242
6.1.5	Évolution du processus de réglementation.....	244
6.2	Évolution des IATA : Intégration de la science et de la réglementation.....	245
6.3	Résumé du chapitre	246
	Appendices	247
	Appendice A : Glossaire technique.....	248
	Appendice B : Exigences relatives aux tests	262
	Références	268

Sigles et abréviations utilisés dans le rapport

AAAS	<i>American Association for the Advancement of Science</i> Association américaine pour l'avancement de la science
AAC	Agriculture et agroalimentaire Canada
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ACP	Amplification en chaîne par polymérase
ACToR	<i>Aggregated Computational Toxicology Resource</i> Base de données consolidée de l'EPA sur la toxicité chimique
ADME	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion
ADN	Acide désoxyribonucléique
AHS	<i>Agricultural Health Study</i> Étude sur la santé en milieu agricole aux États-Unis
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
AMD	Acceptation mutuelle des données
aPAD	<i>Acute Population-Adjusted Dose</i> Équivalent de la dose aiguë de référence pour l'EPA
AR	<i>Androgen Receptor</i> Récepteur des androgènes
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BC	Base de connaissances
BD	Base de données
BPL	Bonne pratique de laboratoire
CASRN	<i>Chemical Abstract Services Registry Number</i> Numéro d'inscription du Service des résumés analytiques de chimie
CAVB	Concentration d'activation d'une voie biologique
CCA	Commission du Codex Alimentarius
CCRP	Comité du Codex sur les résidus de pesticides
Ceq	Concentration à l'état d'équilibre
CE50	Concentration efficace médiane
CEVMA	Centre Européen pour la validation de méthodes alternatives
CL50	Concentration létale médiane
CMEO	Concentration minimale avec effet observé
CODO	Code de données
cPAD	<i>Acute Population-Adjusted Dose</i> Équivalent de la dose chronique de référence pour l'EPA
CPE	Concentration prévue dans l'environnement
CSEO	Concentration sans effet observé
DARf	Dose aiguë de référence
DAVB	Dose d'altération d'une voie biologique
DAVB _i	Dose d'altération d'une voie biologique – Borne inférieure de l'intervalle de confiance

DCCA	Acide (2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique
DD	Débit de dose
DJA	Dose journalière acceptable
DMENO	Dose minimale avec effet nocif observé
DMEO	Dose minimale avec effet observé
DP	Données probantes
DRf	Dose de référence
DSENO	Dose sans effet nocif observé
DSEO	Dose sans effet observé
DSETO	Dose sans effet transcriptionnel observé
DSSTox	<i>Distributed Structure-Searchable Toxicity Database</i> Réseau de bases de données de l'EPA sur la toxicité, consultable à partir de la structure des molécules
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i> Agence européenne des produits chimiques
EDSP	<i>Endocrine Disruptor Screening Program</i> Programme de l'EPA pour le dépistage des perturbateurs endocriniens
EDSTAC	<i>Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee</i> Comité consultatif sur le dépistage et les tests de perturbateurs endocriniens
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i> Autorité européenne de sécurité des aliments
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i> Agence de protection de l'environnement des États-Unis
ER	<i>Estrogen Receptor</i> Récepteur des œstrogènes
ERE	Évaluation des risques environnementaux
ERSH	Évaluation des risques pour la santé humaine
ESAC	<i>ECVAM Scientific Advisory Committee</i> Comité consultatif scientifique du CEVMA
ESB	Encéphalopathie spongiforme bovine
EST	<i>Embryonic Stem cell Test</i> Test sur des cellules souches embryonnaires
FAO	<i>Food and Agricultural Organization</i> Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> Administration des aliments et drogues des États-Unis
FIFRA	<i>Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act</i> Loi fédérale américaine sur les insecticides, les fongicides et les rodenticides
FPT	Fédéral, provincial et territorial
FPT-CLAP	Comité fédéral, provincial et territorial sur la lutte antiparasitaire et les pesticides
FTSS	Fiche technique santé-sécurité
FTSSe	Fiche technique santé-sécurité étendue
GTTP	Groupe de travail technique sur les pesticides
HHG	Hypothalamo-hypophyso-gonadique
HHT	Hypothalamo-hypophyso-thyroïdien

HPTE	2,2-bis-(p-hydroxyphényl)-1,1,1-trichloroéthane
HTRA	<i>High-Throughput Risk Assessment</i> Évaluation à haut débit des risques
HTS	<i>High-Throughput Screening</i> Criblage à haut débit
IATA	<i>Integrated Approaches to Testing and Assessment</i> Approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation
ICCVAM	<i>Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods</i> Comité de coordination interagences du gouvernement des États-Unis sur la validation des méthodes alternatives
IOMC	<i>Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals</i> Programme interorganisations pour la gestion rationnelle des produits chimiques
ITS	<i>Integrated Testing Strategies</i> Stratégies de tests intégrés
JECFA	<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i> Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires
JMPR	<i>Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues</i> Réunion conjointe de la FAO et de l'OMS sur les résidus de pesticides
kg	Kilogramme
LAD	<i>Loi sur les aliments et drogues</i>
LAPI	Lutte antiparasitaire intégrée
LCPE	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i>
LEP	<i>Loi sur les espèces en péril</i>
LIS	Liste intérieure des substances
LLNA	Test du ganglion lymphatique local
LMR	Limite maximale de résidu
LPAP	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
MA	Mode d'action
MAQT	Matière active de qualité technique
ME	Marge d'exposition
mg	Milligramme
MS	Marge de sécurité
µg	Microgramme
µM	Micromole
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i> Centre national d'information en biotechnologie des États-Unis
NCGC	<i>NIH Chemical Genomics Center</i> Centre de génomique chimique des NIH
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> Programme national d'études sur l'état de santé et l'état nutritionnel de la population des États-Unis
NIEHS	<i>National Institute of Environmental Health Sciences</i> Institut national des sciences de la santé environnementale des États-Unis
NIH	<i>National Institutes of Health</i> Instituts nationaux de la santé des États-Unis

NRC	<i>National Research Council</i> Conseil national de recherche des États-Unis
NTP	<i>National Toxicology Program</i> Programme national de toxicologie des États-Unis
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OIT	Organisation internationale du travail
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONG	Organisme non gouvernemental
ONU	Organisation des Nations Unies
PAP	Produit antiparasitaire
PBT	<i>Polybrominated terphenyl</i> Terphényle polybromé
PC	Physicochimique
PCFP	Pharmacocinétique fondée sur la physiologie
PGPC	Plan de gestion des produits chimiques
PISSC	Programme international sur la sécurité des substances chimiques
PMN	<i>PreManufacturer Notification</i> Avis préalable du fabricant
p.p. 10 ⁶	Partie par million
p.p. 10 ⁹	Partie par milliard
qHTS	<i>Quantitative High-Throughput Screening</i> Criblage quantitatif à haut débit
R(Q)SA	Relation (quantitative) structure-activité
REACH	Règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques
RSA	Relation structure-activité
RSAB	Relation structure-bioactivité
RSC	Rapport sur la sécurité chimique
SE	Scénario d'exposition
SGH	Système général harmonisé
SGP	Sous-groupe sur les pesticides
SMILES	<i>Simplified Molecular Input Line Entry Specification</i> Spécification linéaire simplifiée de molécules
SPT	Seuil de préoccupation toxicologique
TR	<i>Thyroid Hormone Receptor</i> Récepteur de l'hormone thyroïdienne
TSCA	<i>Toxic Substances Control Act</i> Loi des États-Unis sur le contrôle des substances toxiques
UE	Union européenne
UV	Rayons ultraviolets
VEN	Voie d'effets nocifs
vMCJ	Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
VTG	Vitellogénine

1

Introduction

- Le mandat du comité d'experts
- Les travaux du comité
- Définition du problème abordé par le comité
- Structure du présent rapport

1 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'une attention mondiale, notamment dans les villes. Elle est le sujet de centaines de rapports scientifiques publiés, de nombreuses conférences internationales et d'examens par des experts d'organismes internationaux respectés tels que l'Organisation mondiale de la santé. Elle relève en outre de la responsabilité juridique de nombreux gouvernements nationaux. Au Canada, l'évaluation de l'innocuité des pesticides par des organismes gouvernementaux de réglementation tels que l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) est une question importante pour de nombreux citoyens.

1.1 LE MANDAT DU COMITÉ D'EXPERTS

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 (CAC) de former un comité d'experts (« le comité ») 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 :

- 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?

1.2 LES TRAVAUX DU COMITÉ

Pour répondre à la question qui lui a été posée, le CAC a constitué un comité d'experts provenant du Canada et des États-Unis. Ses membres sont des spécialistes éminents des sciences de la vie ainsi que des aspects pertinents de l'informatique, de l'éthique, du droit, de l'évaluation des risques et des politiques publiques.

Le comité a tenu six réunions d'octobre 2009 à avril 2011. Il a mené ses travaux en tenant compte de très nombreuses publications pertinentes. Il a aussi demandé l'avis d'une grande variété d'intervenants, sous forme de mémoires ou à l'occasion de consultations. Le comité a examiné les données probantes fournies par ces groupes et les a prises en considération dans ses délibérations. Il a en outre tenu compte d'une évaluation de l'état de la question à l'étranger. Comme pour toutes les évaluations menées par le CAC, l'ébauche du rapport du comité a fait l'objet d'un processus rigoureux d'examen par 11 spécialistes dont les domaines d'expertise correspondaient à ceux du comité et dont les membres du comité ne connaissaient pas l'identité.

1.3 DÉFINITION DU PROBLÈME ABORDÉ PAR LE COMITÉ

Le domaine de la toxicologie se distingue par le fait qu'il chevauche deux « mondes » dont les philosophies fondamentales sont presque diamétralement opposées et qui fonctionnent sous des contraintes très différentes. En tant que discipline de recherche, la toxicologie fondamentale repose sur des analyses rationnelles et des jugements techniques. Elle cherche à nous faire mieux comprendre les relations entre exposition et effets, grâce à un processus itératif fondé sur des hypothèses. L'incertitude est inhérente à ce domaine et constitue la base des recherches subséquentes à mener. Par contre, la toxicologie réglementaire recherche une certitude prédictive prescrite par le processus législatif, afin d'éclairer le processus décisionnel en matière de réglementation et de protéger la santé du public. En toxicologie réglementaire, les recherches découlent souvent de problèmes multidimensionnels et sont dictées par des processus législatifs et politiques.

La toxicologie réglementaire joue depuis plusieurs décennies un rôle important dans la gestion des produits chimiques ainsi que dans la protection de la santé humaine et de l'environnement. Dans ce contexte, le terme *produits chimiques* englobe une grande variété de substances qui pourraient être absorbées par des organismes vivants et qui constituent un risque pour la santé; ce sont entre autres les produits pharmaceutiques, les produits chimiques industriels et les produits utilisés en agriculture.

Les données produites lors des tests réglementaires de toxicité alimentent une évaluation des risques qui doit tenir compte à la fois de la santé humaine et de facteurs environnementaux. 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. Il fait toutefois remarquer qu'un effort semblable est nécessaire pour réévaluer les outils de tests actuellement disponibles en écotoxicologie².

1.3.1 Que sont les 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 de toxicité. Avec les IATA, les tests de toxicité uniformes utilisés depuis des décennies (et présentés plus en détail au chapitre 2) sont remplacés par une stratégie de tests raffinée et ciblée, adaptée au profil de toxicité et à l'utilisation prévue de chaque produit. Une stratégie d'IATA comporte plusieurs étapes; au début du processus, on compile toutes les données disponibles sur une substance, afin de déterminer les lacunes de ces données et les méthodes de test qui seraient les plus appropriées pour connaître le profil toxicologique précis de la substance.

Les IATA reposent sur une multitude d'outils et de techniques de nombreuses disciplines scientifiques. Leur force réside dans l'étendue de l'information utilisée pour comprendre le profil toxicologique et d'exposition d'un produit chimique. Au bout du compte, une décision de réglementation est éclairée par l'ensemble de cette information.

1.3.2 Pourquoi les pesticides?

Les ingrédients actifs des pesticides font partie des produits chimiques 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 qui pourraient résulter

2 Le comité note l'existence d'une étude du Conseil national de recherches des États-Unis, subventionnée par l'EPA, sur la science de l'exposition des êtres humains et de l'environnement à des substances au XXI^e siècle. Cette étude cherche à élaborer une vision à long terme de cette science ainsi qu'une stratégie (comportant des objectifs généraux et spécifiques) de mise en œuvre de cette vision au cours des 20 prochaines années. Pour de plus amples renseignements à ce sujet, voir la page <http://dels.nationalacademies.org/Study-In-Progress/Human-Environmental-Exposure-Science/DELS-BEST-09-02>.

de l'homologation au Canada d'une telle substance. 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, beaucoup de pesticides commercialisés contiennent 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), il y a 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 commencent à s'intéresser à cette question partout dans le monde, on reconnaît généralement que les méthodes actuelles de tests de toxicité *in vivo* ne permettent pas de satisfaire aux nouvelles exigences de la réglementation en matière de tests^{3,4}.

Ces observations — ainsi que les efforts d'harmonisation entre les pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), qui ont conduit à la définition de jeux de données normalisés à soumettre avec toute demande d'homologation d'un pesticide — amènent le comité à conclure 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.

Le comité a décidé de concentrer ses travaux sur trois axes principaux, afin de fournir des opinions éclairées, fondées sur des données probantes, en réponse à la question principale et aux sous-questions de son mandat :

- distinguer autant que possible les produits chimiques selon que l'on dispose de beaucoup ou de peu de données;

3 Il aurait été trop long d'inclure ici une liste exhaustive des mesures législatives et des rapports pertinents, mais un grand nombre d'entre eux seront cités tout au long du rapport.

4 Le comité reconnaît que l'évaluation des ingrédients actifs d'un produit antiparasitaire ne constitue pas en soi un goulot d'étranglement. Ce sont plutôt les autres substances entrant dans la composition des pesticides qui devront faire l'objet d'évaluations plus poussées dans l'avenir. Il n'en reste pas moins que des outils fondés sur une connaissance des mécanismes chimiques et biologiques en cause seront également utiles pour l'évaluation de l'innocuité des ingrédients actifs.

- inclure autant que possible des études de cas, pour donner un contexte réel;
- présenter autant que possible des options à court, à moyen et à long terme⁵.

1.3.3 Pourquoi maintenant?

Étant donné les progrès réalisés dans la compréhension des processus fondamentaux qui régissent la réaction physiologique à une exposition, les nouvelles initiatives en matière de tests de toxicité visent de moins en moins l'observation de points limites apicaux⁶ dans des modèles animaux et davantage des études fondées sur les mécanismes cellulaires de l'être humain. Même si ces nouvelles techniques en sont à leurs balbutiements, elles correspondent au besoin de faire en sorte que la toxicologie réglementaire puisse exploiter les progrès rapides des sciences fondamentales, afin d'assurer que les décisions de réglementation soient fondées sur les meilleures connaissances scientifiques disponibles.

Dans l'avenir, les tests de toxicité pourraient être tous effectués *in vitro* et *in silicio*, peu de tests ou aucun test sur des animaux étant nécessaires. Cela ne se réalisera toutefois que par des avancées progressives sur les plans scientifique et réglementaire. Il s'agit d'une vision d'avenir qui ne se réalisera pas complètement avant de nombreuses années. Ayant cela à l'esprit, le comité a choisi de concentrer son attention sur les progrès scientifiques et les modifications de la réglementation qui sont possibles au cours de la prochaine décennie.

Le comité croit que l'intégration progressive de nouvelles connaissances scientifiques dans le processus de réglementation facilitera l'évolution conjointe des tests de toxicité et de leur approbation. Une telle évolution conjointe sera nécessaire pour répondre aux nouvelles exigences législatives en matière de données de toxicité pour les produits chimiques qui ne sont pas actuellement soumis à des tests approfondis avant leur mise en marché.

De plus, l'intégration de nouvelles méthodes de test s'ajoutant aux tests de toxicité actuellement exigés favorisera l'acceptation par le public de ces nouvelles approches.

5 À cet égard, le comité considère que le court terme correspond à moins de deux ans, le moyen terme à environ cinq ans, et le long terme à environ dix ans.

6 Un point limite apical est défini comme un résultat empirique observable dans une étude sur des animaux.

1.4 STRUCTURE DU PRÉSENT RAPPORT

Au chapitre 2, le comité fait une description critique du cadre réglementaire actuel des pesticides, afin de fournir un contexte suffisant pour répondre aux questions de son mandat. Le chapitre 3 donne un portrait complet de l'état des connaissances scientifiques qui sous-tendent la méthodologie des IATA. Il présente aussi un certain nombre d'exemples d'IATA pertinents pour des tests réglementaires de toxicité. Le chapitre 4 présente des utilisations actuelles des IATA ou de composantes d'une stratégie intégrée pour éclairer des évaluations des risques dans un contexte de réglementation. Le chapitre 5 aborde les perceptions des risques dans le public et met en lumière l'importance de la communication et de l'engagement des parties prenantes. Le chapitre 6 résume les constatations du comité et présente ses conclusions à propos de l'évolution des IATA dans un contexte de réglementation au cours de la prochaine décennie. Chaque chapitre est rédigé de manière à pouvoir être lu comme un document indépendant ou comme une partie du rapport.

La toxicologie est un domaine intrinsèquement interdisciplinaire et technique. Afin d'aider le lecteur à comprendre certains termes spécialisés utilisés dans le rapport, des termes clés et leur définition figurent au début des chapitres 2 à 5, et l'appendice A donne un glossaire technique plus complet. Une liste d'abréviations importantes est fournie à la fin du résumé, immédiatement avant le début du présent chapitre.

2

Approche actuelle des tests et de l'évaluation des risques dans un cadre réglementaire

- **Brève introduction aux tests et à la réglementation sur les pesticides**
- **Collaboration internationale en matière de réglementation des pesticides**
- **Évaluation et gestion des risques liés aux pesticides**
- **Le système actuel de tests de toxicité**
- **Critique du système actuel de tests de toxicité**
- **Approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation**

2 Approche actuelle des tests et de l'évaluation des risques dans un cadre réglementaire

LISTE DE TERMES CLÉS*

Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Selon la définition de l'OCDE, les BPL « forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. » (OCDE, 2004f). Les contrôles mis sur pied en vertu des BPL sont conçus et appliqués afin d'assurer la constance, la fiabilité et la reproductibilité des résultats.

Danger

Toxicité inhérente à un produit chimique. Il s'agit d'une propriété intrinsèque de la substance.

Dose chronique de référence

Dose maximale à laquelle une personne pourrait être exposée pendant toute sa vie sans qu'il n'y ait d'effet nocif prévisible sur sa santé. L'équivalent pour l'EPA est désigné par le sigle cPAD (*Chronic Population Adjusted Dose*).

Dose sans effet nocif observé (DSENO)

Degré d'exposition pour lequel il n'y a pas d'augmentation statistiquement ou biologiquement significative des effets nocifs dans la population exposée par rapport à la population témoin appropriée.

Épigénétique

Étude des changements dus à des mécanismes autres que des modifications de la séquence d'ADN. Un tel changement peut persister dans la division cellulaire, et même être transmis aux générations subséquentes, mais il n'y a aucune modification de la séquence d'ADN de l'organisme.

Ingrédient actif

Composante d'un produit antiparasitaire à laquelle les effets visés de ce produit peuvent être attribués. Il s'agit de l'ingrédient qui lutte contre le parasite et qui doit être clairement identifié sur l'étiquette du produit.

In silicio

Dans un ordinateur ou par simulation informatique.

In vitro

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

In vivo

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

suite à la page suivante

*Termes clés employés par le comité dans tout le rapport. D'autres termes sont énumérés dans le glossaire technique de l'appendice A.

LISTE DE TERMES CLÉS* (suite)**Modèle animal**

Animal de laboratoire utilisé à la place d'un être humain pour déterminer les effets nocifs potentiels de l'exposition à une substance toxique.

Neurotoxicité

Capacité d'une substance de causer des effets nocifs sur le système nerveux.

Parasite

Tout insecte, champignon, bactérie, virus, mauvaise herbe, rongeur, ou autre plante ou animal nuisible, nocif ou gênant.

Pesticide

Produit antiparasitaire prêt à l'emploi. Un pesticide comprend généralement un ingrédient actif et des produits de formulation.

Point limite apical

Résultat expérimental observable dans une étude sur des animaux et qui sert d'indicateur de toxicité. Ce peut être entre autres un défaut de croissance, un problème de développement, la formation d'une tumeur, la progression d'une maladie ou la mortalité. Les tests portant sur les points limites apicaux évaluent le résultat final d'une exposition, mais ne donnent que peu ou pas d'information sur les mécanismes de la réaction de l'organisme.

Produit antiparasitaire (PAP)

Tout produit, dispositif, organisme, substance ou autre objet fabriqué, présenté, distribué ou utilisé comme moyen de lutte direct ou indirect contre les parasites par destruction, attraction ou répulsion, ou encore par atténuation ou prévention de leurs effets nuisibles, nocifs ou gênants (Gouvernement du Canada, 2002a). Tout PAP vendu au Canada doit porter une étiquette contenant des renseignements précis sur les ingrédients actifs, la formule et l'utilisation visée du produit, ainsi que sur l'identité du détenteur de son homologation. Cette étiquette est un document imposé par la loi qui doit respecter un format normalisé⁷.

Produit de formulation

Ingrédient non actif ajouté à un produit antiparasitaire, généralement pour en améliorer les propriétés.

Risque

Probabilité qu'un sujet subisse du tort ou éprouve un effet nocif s'il est exposé à un danger particulier. Le risque est une fonction à la fois du danger intrinsèque que présente une substance et de la probabilité d'exposition à cette substance.

suite à la page suivante

7 La page <http://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/pesticides/labels.html> donne une description des étiquettes des pesticides.

LISTE DE TERMES CLÉS* (suite)**Toxicologie informatisée**

Utilisation de modèles mathématiques et informatiques pour prédire des effets nocifs et pour mieux comprendre les mécanismes par lesquels une substance donnée produit un effet. La bio-informatique est une discipline à laquelle on a recours dans ce domaine.

2.1 BRÈVE INTRODUCTION AUX TESTS ET À LA RÉGLEMENTATION SUR LES PESTICIDES

Les ingrédients actifs des pesticides constituent l'un des groupes de substances commercialisées les plus sévèrement réglementés. 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 servent à évaluer les risques écologiques, les risques pour la santé humaine (y compris ceux liés à la présence de résidus dans les aliments) et les risques liés à l'exposition professionnelle, avant qu'un pesticide puisse être homologué pour la vente ou l'utilisation au Canada.

Pour obtenir l'homologation d'un pesticide pour son utilisation au Canada, un demandeur (le fabricant du produit) doit soumettre à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada les résultats d'études scientifiques détaillées qui prouvent l'innocuité et l'utilité du produit (ARLA, 1999)⁸. Avant qu'un produit puisse être homologué pour la vente ou l'utilisation au Canada, ces données servent à établir avec « une certitude raisonnable qu'il ne présente aucun risque pour la santé humaine, les générations futures ou l'environnement s'il est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette » (ARLA, 2009b).

Le fabricant effectue une batterie de tests de toxicité et d'études d'exposition obligatoires, afin de produire des données utilisées par l'ARLA dans une évaluation des risques indépendante (voir ARLA, 2009b). Ce processus d'évaluation des risques prend en considération non seulement le profil toxicologique du produit (tel qu'il est établi par les données des tests de toxicité), mais aussi les modalités

8 Les demandeurs produisent les données scientifiques nécessaires pour satisfaire aux exigences de l'homologation. En tant que signataires de l'accord de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) relatif à l'acceptation mutuelle des données (OCDE, 1983), chaque organisme de réglementation d'un pays de l'OCDE effectue une évaluation indépendante d'un ensemble prescrit de données de tests produites conformément aux BPL (ARLA, 2005). De plus, chaque pays mène indépendamment son propre examen des données et n'est pas lié par les conclusions de l'examen de toxicité effectué par tout autre pays.

d'utilisation prévues et l'efficacité du produit (ARLA, 2000). Une fois l'évaluation des risques terminée, le pesticide est homologué pour la vente ou l'utilisation au Canada, ou la demande d'homologation est rejetée⁹.

Ce processus d'évaluation de l'innocuité a évolué pour devenir ce que l'on appelle aujourd'hui l'évaluation et la gestion des risques. Le présent chapitre résume le cadre d'évaluation des risques utilisé pour la réglementation des pesticides et présente l'ensemble actuel des tests de toxicité sur lesquels la réglementation et les décisions concernant les risques sont fondées¹⁰.

2.1.1 L'importance de la réglementation

La décision d'utiliser un pesticide suppose de prendre en considération les risques que le pesticide peut présenter pour la santé humaine et l'environnement, de même que les problèmes qui pourraient survenir si on ne luttait pas contre le parasite¹¹. Tout pesticide a le potentiel de plus ou moins nuire à l'environnement ou à la santé humaine. C'est aussi le cas des parasites : la prolifération non contrôlée de certains parasites peut avoir des conséquences désastreuses. Utilisés avec précaution, les pesticides peuvent être des outils efficaces de lutte contre des parasites nuisibles avant qu'ils ne constituent une menace. De fait, la raison principale de l'utilisation de pesticides au Canada et ailleurs dans le monde est la lutte contre des parasites qui pourraient autrement compromettre la production d'aliments, la sécurité et la santé publique (Hillebrandt, 1960; Pretty, 2008).

Même si les coûts de mise au point de nouveaux ingrédients actifs de pesticides augmentent fortement depuis la période de croissance soutenue de ce secteur dans les années 1970 et 1980, de nouvelles substances font chaque année leur apparition sur le marché¹². Tous ces produits font l'objet d'études et d'évaluations par divers gouvernements nationaux, pour assurer leur conformité avec les normes actuelles en matière de santé, d'environnement et de sécurité.

9 Il est important de noter que la décision d'homologation précise les cultures et les parasites pour lesquels le produit peut être utilisé. Des restrictions supplémentaires peuvent être imposées en fonction des résultats de l'évaluation des risques.

10 Le comité reconnaît l'existence de plusieurs catégories de pesticides, dont les pesticides biologiques. Ce rapport se concentre toutefois sur l'évaluation des pesticides chimiques.

11 Noter que le comité mentionne ici spécifiquement la décision d'« utiliser » un pesticide, et non la décision d'un organisme de réglementation d'« homologuer » le pesticide.

12 De 1997 à 2009, 109 nouveaux ingrédients actifs de pesticides ont été homologués aux États-Unis (EPA, 2010g). En 2008–2009, 14 nouveaux ingrédients actifs de pesticides ont été homologués au Canada (ARLA, 2009b).

2.1.2 Compétences concernant la réglementation des pesticides au Canada

La législation en matière d'environnement au Canada relève de la *Loi constitutionnelle*¹³. En vertu de cette loi, le gouvernement fédéral a le pouvoir de « légiférer, pour la paix et l'ordre au Canada ainsi que pour son bon gouvernement », alors que les provinces ont juridiction en matière de propriété et de droits civils, d'environnement de travail, ainsi que d'élimination des déchets (Gouvernement du Canada, 1982).

Même si le gouvernement fédéral est responsable de l'homologation des produits antiparasitaires au Canada, les trois paliers de gouvernement (fédéral, provincial ou territorial, municipal) ont un rôle à jouer dans la vente et l'utilisation de ces produits (voir le tableau 2.1). Il s'agit d'un système complexe de compétences soumis à une variété de lois, lignes directrices, directives et règlements aux divers paliers de gouvernement.

Réglementation fédérale : l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA)

Au Canada, les pesticides sont réglementés depuis 1927 par une loi sur les poisons économiques en agriculture (Dominion du Canada, 1927), qui a servi en 1939 de fondement à la première loi sur les produits antiparasitaires (Dominion du Canada, 1939). Les premières lois visaient à garantir que les produits soient correctement étiquetés et ne soient pas volontairement frelatés.

Le cadre réglementaire a changé progressivement en réponse à l'évolution de l'intérêt et des valeurs du public ainsi qu'à une prise de conscience croissante des facteurs qui ont des répercussions sur la santé environnementale, économique et humaine (voir la figure 2.1). Cela se reflète dans la version actuelle de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPAP), qui vise à mieux protéger la santé humaine et l'environnement, à rendre le système de réglementation plus transparent pour le public et à renforcer la surveillance des pesticides après leur homologation (Gouvernement du Canada, 1969, 2002a).

13 La *Loi constitutionnelle* a d'abord été une loi du Parlement britannique, intitulée *Acte de l'Amérique du Nord britannique de 1867*. Elle est devenue la *Loi constitutionnelle* lorsqu'elle a été rapatriée au Canada en 1982. Elle porte le titre officiel de *Canada Act 1982*, c. 11 (Parlement du Royaume-Uni, 1982).

Tableau 2.1

Résumé des diverses compétences qui concernent l'homologation, la vente et l'utilisation des pesticides au Canada

Échelon gouvernemental	Rôle dans la réglementation des pesticides
Fédéral	<p>Santé Canada est responsable de la recherche sur les taux acceptables de pesticides dans les aliments préparés, ainsi que des études et recherches de biosurveillance.</p> <p>L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) est une agence de Santé Canada. L'ARLA est responsable :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de l'application de la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i> (LPAP); • de l'homologation de nouveaux pesticides et de la réévaluation des pesticides existants (cycle de 15 ans); • de l'évaluation des effets sur la santé et la sécurité humaines, y compris l'établissement des limites maximales de résidus (LMR) en vertu de la <i>Loi sur les aliments et drogues</i> (LAD); • de l'évaluation des impacts environnementaux; • de l'évaluation de la valeur et de l'efficacité; • de l'élaboration de stratégies visant à réduire les risques ainsi que la contamination de l'environnement; • de la surveillance post-homologation, notamment pour ce qui est de la conformité à la loi et de son application. <p>Agriculture et agroalimentaire Canada (AAFC), en collaboration avec l'ARLA ainsi que les autorités provinciales et territoriales, travaille avec les agriculteurs canadiens (utilisateurs de pesticides) afin de réduire les risques liés à l'utilisation des pesticides pour la santé humaine et l'environnement. AAFC et l'ARLA administrent conjointement le Programme des pesticides à usage limité.</p> <p>L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) est responsable de la surveillance des taux de pesticides dans les aliments produits et importés au Canada, conformément aux LMR établis par l'ARLA.</p>
Provincial et territorial	<p>Les gouvernements provinciaux et territoriaux ont le pouvoir de réglementer le transport, la vente, l'utilisation, l'entreposage et l'élimination des pesticides. La réglementation propre aux provinces et aux territoires aborde les domaines suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • classification des pesticides pour la vente et l'utilisation; • délivrance de licence aux vendeurs et aux distributeurs; certification, formation et délivrance de licence à l'intention des opérateurs; • certification des producteurs et des vendeurs; • permis pour les pesticides à usage restreint; • affichage et notification; • transport, entreposage et élimination; • conformité et application.
Municipal	<p>Les municipalités, qui sont régies par des lois provinciales, peuvent avoir le droit de promulguer des règlements visant à restreindre davantage l'utilisation et la vente de certains types de pesticides (généralement des produits pour les pelouses et les jardins).</p>

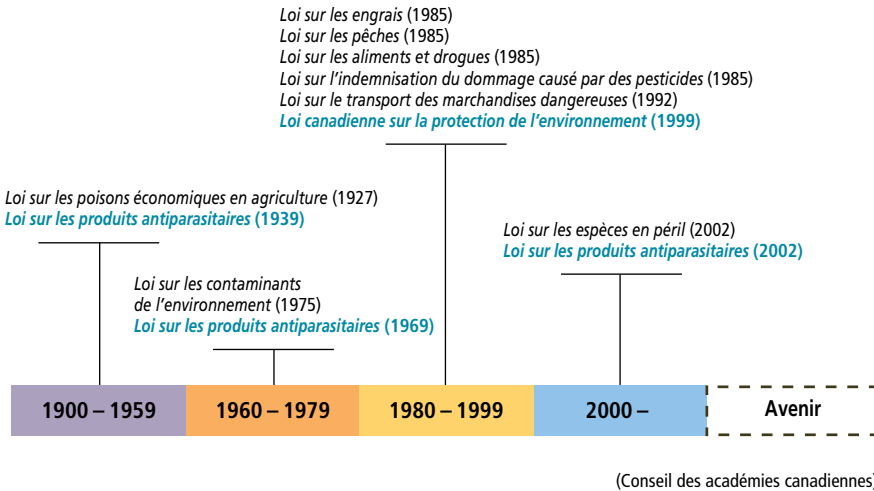


Figure 2.1

Histoire de la réglementation fédérale sur les pesticides au Canada

Une modification importante de la réglementation canadienne sur les pesticides est intervenue en 1995, avec la mise sur pied de l'ARLA au sein de Santé Canada et le transfert de responsabilité de la réglementation des produits antiparasitaires, qui relevait auparavant d'Agriculture Canada^{14,15}.

Autorités législatives fédérales

L'usage de pesticides a des conséquences à la fois sur l'environnement et sur la santé humaine. Les pesticides sont donc réglementés (directement ou indirectement) dans le cadre de plusieurs lois canadiennes. Le tableau 2.2 donne un aperçu des lois fédérales qui régissent directement ou indirectement l'utilisation des pesticides. La *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPAP) confère au gouvernement fédéral l'autorité législative de réglementer les pesticides au Canada (Gouvernement du Canada, 2002a). Elle exige que tous les pesticides utilisés et vendus au Canada soient homologués conformément aux exigences définies et administrées par l'ARLA. Les produits homologués sont réévalués tous les 15 ans, mais une réévaluation peut survenir plus tôt si l'on découvre des dangers ou des risques imprévus (Gouvernement du Canada, 2002a). La LPAP est complétée par le *Règlement sur les produits antiparasitaires*. Ce règlement précise les exigences en matière de tests et d'homologation préalables à la mise en marché des pesticides, les conditions dans lesquelles l'homologation d'un pesticide peut être annulée ou

14 Page d'accueil de l'ARLA : <http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/index-fra.php>.

15 Agriculture Canada est devenu Agriculture et Agroalimentaire Canada en 1995.

suspendue, ainsi que les règles d'emballage et d'étiquetage. D'autres règlements fixent les droits exigés pour l'évaluation et le maintien de l'homologation des produits (Gouvernement du Canada, 2006b, 2009).

Tableau 2.2

Lois fédérales qui régissent les produits antiparasitaires

Loi fédérale sur les pesticides	Organe administratif	Exigences législatives
<i>Loi sur les produits antiparasitaires (LPAP)</i>	Santé Canada : Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire	La <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i> (LPAP) est le principal texte législatif réglementant les pesticides au Canada. Elle exige que tous les pesticides soient homologués avant de pouvoir être vendus ou utilisés au Canada (Gouvernement du Canada, 2002a). La LPAP donne à l'ARLA le pouvoir d'exiger que les fabricants fournissent suffisamment de données de toxicité pour convaincre les autorités de réglementation qu'un pesticide est efficace et ne constitue pas un risque inacceptable pour la santé humaine, végétale ou animale.
<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE)</i>	Santé Canada et Environnement Canada	<p>La <i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i> (LCPE) confère au gouvernement fédéral le pouvoir législatif de protéger l'environnement et la santé humaine contre les substances polluantes, en particulier celles qui sont reconnues comme toxiques (Gouvernement du Canada, 1999)*.</p> <p>En vertu de la LCPE, Santé Canada et Environnement Canada doivent collaborer à l'évaluation des substances potentiellement toxiques et à l'élaboration de la réglementation les concernant.</p> <p>La LCPE fournit des motifs d'éliminer, autant que possible, les produits chimiques les plus toxiques et les plus persistants, qui demeurent dans l'environnement pour de longues périodes et qui peuvent être bioaccumulables. Par conséquent, de nombreux pesticides utilisés au Canada sont régis à la fois par la LCPE et la LPAP.</p>

suite à la page suivante

* En vertu de la LCPE, le caractère « toxique » d'une substance est défini par sa persistance, sa capacité de bioaccumulation et sa toxicité intrinsèque.

+ L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) fait partie du portefeuille de l'agriculture, mais est distincte d'Agriculture et Agroalimentaire Canada. Le président de l'ACIA rend compte directement au ministre de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire.

◆ Une espèce en péril est définie comme une « espèce sauvage disparue du pays, en voie de disparition, menacée ou préoccupante ».

Tableau 2.2 (suite)

Lois fédérales qui régissent les produits antiparasitaires

Loi fédérale sur les pesticides	Organe administratif	Exigences législatives
<i>Loi sur les aliments et drogues (LAD)</i>	Santé Canada	<p>La <i>Loi sur les aliments et drogues (LAD)</i> porte sur les aliments, les médicaments, les cosmétiques et les appareils thérapeutiques.</p> <p>Santé Canada est responsable de l'établissement des normes concernant tous les aliments, médicaments, produits de santé naturels, cosmétiques et appareils médicaux vendus au Canada. Toutes les normes de santé et sécurité établies en vertu de la LAD sont appliquées par l'ACIA.</p> <p>L'ARLA détermine les LMR des pesticides au cours du processus d'évaluation des risques. L'ACIA est chargée de vérifier les taux de résidus de pesticides dans les aliments et d'autres produits aux points de vente, afin de veiller à ce qu'ils ne dépassent pas les LMR (Gouvernement du Canada, 1985c).</p>
<i>Loi sur le transport des marchandises dangereuses</i>	Transports Canada	La <i>Loi sur le transport des marchandises dangereuses</i> vise à ce que les transporteurs reçoivent la formation voulue, que les documents requis soient remplis, que les plaques requises soient apposées sur les véhicules et que les procédures de sécurité soient respectées lors du transport de produits chimiques dangereux (Gouvernement du Canada, 1992).
<i>Loi sur les engrais</i>	Agence canadienne d'inspection des aliments*	La <i>Loi sur les engrais</i> exige l'enregistrement de toute combinaison d'engrais et de pesticides avant que sa mise en vente ou son utilisation puissent être autorisées au Canada (Gouvernement du Canada, 1985a).
<i>Loi sur les pêches</i>	Pêches et Océans Canada et Environnement Canada	La <i>Loi sur les pêches</i> interdit le déversement de substances dangereuses, y compris les pesticides, dans des eaux fréquentées par des poissons (Gouvernement du Canada, 1985b).
<i>Loi sur la convention concernant les oiseaux migrateurs</i>	Environnement Canada	La <i>Loi sur la convention concernant les oiseaux migrateurs</i> interdit de déposer toute substance dangereuse, y compris les pesticides, dans des eaux ou sur des terres fréquentées par des oiseaux migrateurs (Gouvernement du Canada, 1994a).

suite à la page suivante

Tableau 2.2 (suite)

Lois fédérales qui régissent les produits antiparasitaires

Loi fédérale sur les pesticides	Organe administratif	Exigences législatives
<i>Loi sur les espèces en péril (LEP)</i>	Environnement Canada	<p>La <i>Loi sur les espèces en péril</i> (LEP) vise à protéger de la disparition les espèces sauvages indigènes du Canada; à aider au rétablissement des espèces en voie de disparition ou menacées; à empêcher que d'autres espèces deviennent en péril (Gouvernement du Canada, 2002b)♦.</p> <p>La LEP interdit de tuer, de harceler, de capturer, de prendre, de collectionner, d'acheter, de vendre ou de nuire à une espèce en péril. Elle interdit en outre de détruire ou d'endommager une résidence d'une espèce protégée. En ce qui concerne l'application de pesticides, cette loi n'est toutefois pas aussi explicite que la <i>Endangered Species Act</i> des États-Unis, en vertu de laquelle aucun pesticide homologué par l'EPA ne doit nuire aux espèces en voie de disparition (Gouvernement des États-Unis, 1973).</p>
<i>Loi sur l'indemnisation du dommage causé par des pesticides</i>	Santé Canada : Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire	La <i>Loi sur l'indemnisation du dommage causé par des pesticides</i> vise à indemniser les producteurs dans l'éventualité de pertes résultant de la présence de résidus de pesticides dépassant les LMR, à condition que ces pesticides aient été utilisés conformément à leur mode d'emploi (Gouvernement du Canada, 1985d).

Législation provinciale ou territoriale et réglementation municipale

Les provinces et les territoires (parfois en collaboration avec le gouvernement fédéral) sont responsables de la formation et de l'agrément des vendeurs et applicateurs de pesticides ainsi que de la délivrance de permis pour certaines utilisations de pesticides.

Comme on l'a mentionné plus haut, tout pesticide doit être homologué par le gouvernement fédéral pour pouvoir être vendu ou utilisé au Canada. Cependant, les provinces et les territoires peuvent adopter des lois réglementant la vente, l'utilisation, l'entreposage, le transport et l'élimination des pesticides homologués, à condition que ces lois soient conformes et complémentaires aux conditions et limites fixées dans la LPAP. Une province ou un territoire peut donc imposer des restrictions supplémentaires ou interdire l'utilisation sur son territoire d'un pesticide homologué (voir Santé Canada, 2010a). De plus, là où les lois provinciales le prévoient, certaines municipalités ont le droit de réglementer l'utilisation et l'entreposage des pesticides (ARLA, 2010b). De fait, de nombreuses collectivités

publiques du Canada ont utilisé leurs prérogatives à cet égard, comme en témoigne le grand nombre de règlements régionaux visant à restreindre la vente ou l'utilisation de pesticides à des fins esthétiques (voir l'encadré 2.1)¹⁶.

Encadré 2.1

ÉTUDE DE CAS : Historique de l'interdiction de pesticides « cosmétiques » au Canada

En juin 2001, la Cour suprême du Canada rendait son jugement à propos de l'interdiction de l'utilisation de pesticides imposée en 1991 par la municipalité d'Hudson, au Québec. Elle maintenait le droit de la municipalité d'interdire l'utilisation à des fins esthétiques de pesticides réglementés et homologués par le gouvernement fédéral. Dans un jugement unanime, la Cour affirmait qu'une telle loi est le mieux appliquée par le palier de gouvernement le plus proche des citoyens concernés. Au nom de la Cour, la juge Claire l'Heureux-Dubé écrivait : « Il est raisonnable de conclure que le règlement de la Ville a pour objet de minimiser l'utilisation de pesticides qui seraient nocifs afin de protéger la santé de ses habitants. » (Cour suprême du Canada, 2001), ce qui non seulement affirmait le droit des municipalités d'interdire l'utilisation de pesticides, mais semblait également souligner les préoccupations croissantes de santé liées à l'utilisation des pesticides.

D'autres collectivités locales adoptent de plus en plus une approche de précaution¹⁷ dans l'interdiction de l'utilisation de pesticides. Depuis ce jugement de la Cour suprême, le mouvement d'interdiction à l'échelle locale de l'utilisation des pesticides à des fins esthétiques a pris une ampleur considérable. Halifax a été la première grande ville canadienne à mettre en place une telle interdiction, qui visait un abandon progressif de l'utilisation de pesticides. La mesure est entrée en vigueur le 1^{er} avril 2002, mais a été étendue à l'utilisation de pesticides à des fins esthétiques sur les pelouses le 1^{er} avril 2003 (HRM, 2000). Plus de 60 municipalités et 3 provinces canadiennes ont adopté des lois et règlements restreignant l'utilisation de pesticides à des fins esthétiques. De fait, selon les données du recensement de 2006, 77 % des Canadiens sont touchés par une réglementation municipale ou provinciale concernant les pesticides (CHO, 2010).

suite à la page suivante

16 Le terme *pesticide cosmétique* est couramment employé dans l'énoncé de ces restrictions. Un pesticide est dit « cosmétique » lorsqu'il est utilisé pour des raisons esthétiques sur des pelouses et d'autres terrains non agricoles.

17 Cette approche est fondée sur le principe de précaution, qui s'énonce comme suit : « En cas de risque de dommages graves ou irréversibles, l'absence de certitude scientifique absolue ne doit pas servir de prétexte pour remettre à plus tard l'adoption de mesures effectives visant à prévenir la dégradation de l'environnement. » (ONU, 1992).

Encadré 2.1 (suite)

Face à une mosaïque de règlements municipaux parfois contradictoires, le gouvernement de l'Ontario a annoncé en avril 2008 — et a mis en vigueur en avril 2009 — une interdiction provinciale de la vente et de l'utilisation de pesticides à des fins esthétiques en milieu urbain dans tout l'Ontario, supplantant ainsi tous les autres règlements municipaux en vigueur à ce moment-là (Gouvernement de l'Ontario, 2008, 2009). L'Ontario est devenue la deuxième province canadienne à interdire sur tout son territoire l'utilisation de pesticides à des fins esthétiques en milieu urbain, trois ans après le Québec, où une telle interdiction est en vigueur depuis 2006.

Harmonisation de la réglementation sur les pesticides au Canada

Les différences entre régions dans la réglementation des pesticides homologués par l'ARLA posent de nombreux défis aux consommateurs et aux entreprises. Cela constitue un argument de poids en faveur de l'harmonisation de la réglementation sur les pesticides au Canada. Le Comité fédéral, provincial et territorial sur la lutte antiparasitaire et les pesticides (FPT-CLAP) a été formé pour : renforcer les relations FPT en ce qui concerne les pesticides; promouvoir les échanges d'information; conseiller les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux en matière de pratiques durables de lutte contre les parasites; faciliter les échanges d'information et la mise en commun de compétences; favoriser l'harmonisation des programmes et des politiques (FPT-CLAP, 2007)¹⁸. En juin 2007, le FPT-CLAP a proposé un cadre commun pour remplacer les systèmes fédéral et provinciaux existants de classification des pesticides par un système harmonisé pancanadien (FPT-CLAP, 2007). Le cadre proposé visait à fournir aux propriétaires fonciers partout au Canada une information et des instructions cohérentes sur l'utilisation et l'application sécuritaires de pesticides potentiellement dangereux. Cependant, des différences importantes entre des lois et règlements provinciaux récents qui limitent l'utilisation et la vente de pesticides cosmétiques (voir l'encadré 2.1) constituent un obstacle sérieux à la mise en œuvre de ce cadre. Les gouvernements du Québec (Gouvernement du Québec, 2002), de l'Ontario (Gouvernement de l'Ontario, 2008, 2009) et du Nouveau-Brunswick (Gouvernement du Nouveau-Brunswick, 2009) ont adopté des lois réglementant l'utilisation de pesticides à des fins esthétiques. Une législation semblable est en cours d'étude en Nouvelle-Écosse et est envisagée en Colombie-Britannique. D'autres provinces adopteront probablement des lois semblables (FPT-CLAP, 2007).

18 Le mandat du FPT-CLAP est décrit à la page <http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/fpt/reference-modalites-fra.php>.

2.2 COLLABORATION INTERNATIONALE EN MATIÈRE DE RÉGLEMENTATION DES PESTICIDES

Les cadres de réglementation des pesticides visent à assurer que les risques pour la santé humaine et l'environnement liés à leur utilisation sont acceptables, minimisés ou essentiellement éliminés. Dans chaque pays, un tel cadre est nécessaire pour soutenir les objectifs légitimes des politiques publiques. Cependant, l'application de différentes exigences nationales entraîne une importante duplication d'efforts pour l'industrie comme pour les gouvernements. Cela coûte cher et nécessite l'utilisation d'un grand nombre d'animaux pour satisfaire aux exigences de chaque pays en matière de tests de toxicité. De plus, des exigences nationales différentes peuvent dans certains cas constituer des barrières non tarifaires et techniques au commerce (OCDE, 2007a).

Par conséquent, plusieurs organismes internationaux participent à des initiatives afin de minimiser les obstacles au commerce international des produits chimiques, tout en assurant la protection de la santé humaine et de l'environnement. Certains de ces organismes sont chargés d'élaborer des politiques de réglementation, alors que d'autres ont pour mission d'éclairer l'élaboration de politiques sans être eux-mêmes des organismes de réglementation. Les principaux organismes internationaux responsables de ces travaux et les programmes qu'ils gèrent sont énumérés dans le tableau 2.3 et présentés plus en détail par la suite¹⁹.

Tableau 2.3

Principaux organismes internationaux qui ont des effets sur la réglementation des pesticides

	Rôle	Portée
OCDE	Non réglementaire	Mondiale
OMS et FAO	Non réglementaire	Mondiale
Codex Alimentarius (OMS et FAO)	Réglementaire	Mondiale
EFSA	Non réglementaire	Européenne
ALENA	Réglementaire	Nord-américaine

¹⁹ Il est important de noter que chaque pays demeure souverain et peut accepter ou rejeter une demande d'homologation. Il n'y a donc aucune obligation pour un pays d'arriver à la même conclusion qu'un autre en ce qui concerne la décision finale d'accepter ou de rejeter une demande d'homologation d'un pesticide. Par exemple, la proportion de demandes approuvées peut être plus élevée dans un pays où la pression des parasites est plus forte, ou encore une utilisation peut ne pas être approuvée dans un pays où la culture visée est inexistante, etc.

2.2.1 L'Organisation de coopération et de développement économiques

L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)²⁰ est la principale source internationale de lignes directrices utilisées par les gouvernements, l'industrie et d'autres laboratoires pour les tests de produits chimiques. En 1988, les pays membres de l'OCDE ont endossé l'accord d'acceptation mutuelle des données (AMD) (OCDE, 1983). En vertu de cet accord, les pays membres s'engagent à accepter les données de tests produites dans d'autres pays membres, à condition que les tests soient menés conformément aux lignes directrices de l'OCDE et aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) énoncées dans l'annexe à l'accord d'AMD. Les BPL permettent à un examinateur de savoir exactement comment un test a été effectué. Elles sont conçues et appliquées afin d'assurer la constance, la fiabilité et la reproductibilité des résultats.

L'accord d'AMD a eu des effets significatifs. Pour appuyer une demande d'homologation d'un seul pesticide, il faut un grand nombre de tests, dont le coût total est en moyenne de 17 millions EUR (OCDE, 2010a). La production d'un nouveau jeu de données pour chaque marché entraînerait des coûts énormes et constituerait une importante barrière au commerce. Selon un examen récent des effets économiques de cet accord, on estime à plus de 160 millions EUR (environ 225 millions CAD²¹) par année les économies réalisées par l'industrie des pesticides et des produits chimiques (OCDE, 2010a).

Afin de minimiser la duplication des efforts d'évaluation de données et d'améliorer l'efficacité de l'homologation et du renouvellement de l'homologation des pesticides, l'OCDE a mis sur pied son propre programme sur les pesticides en 1992. Ce programme a mené à la formation en 1994 du Sous-groupe sur les pesticides (SGP), constitué de représentants de gouvernements, de l'industrie et d'autres parties prenantes. Le SGP a réalisé les progrès suivants en vue de simplifier le processus d'homologation (OCDE, 2010b) :

- des examens en collaboration de pesticides, pour faciliter l'échange sans délai de rapports d'évaluation; à ce jour, les rapports d'examen de plus de 1300 ingrédients actifs ont été versés dans la base de données publique²²;

20 Page d'accueil en français du site Web de l'OCDE : http://www.oecd.org/home/0,3675,fr_2649_201185_1_1_1_1_1,00.html.

21 En supposant un taux de change d'environ 1,39 CAD pour 1 EUR.

22 Base de données de l'OCDE sur l'examen de pesticides et de biocides : <http://www2.oecd.org/pestdata/index.asp>.

- la mise au point d'un format standard de dossier que les fabricants de pesticides peuvent utiliser pour soumettre des données à l'appui de demandes d'homologation²³;
- des rapports d'examen (monographies) harmonisés rédigés par un organisme de réglementation après examen des données soumises²⁴.

Le SGP a publié sa vision d'une harmonisation globale du système de réglementation des pesticides à usage agricole pour l'année 2014 (OCDE, 2004c). L'objectif visé est d'utiliser les examens de données d'un pays ou d'une région (rédigés à l'aide de monographies uniformisées) pour appuyer des évaluations indépendantes des risques et les décisions de réglementation prises dans d'autres régions ou pays (OCDE, 2009i).

2.2.2 L'Organisation des Nations Unies

L'Organisation des Nations Unies (ONU)²⁵ a été fondée en 1945 et compte 193 États membres. Elle a entre autres pour objectifs la promotion du progrès social et des droits humains, ainsi que l'amélioration du niveau de vie. L'ONU comporte de nombreuses organisations, dont l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).

Grâce à de nombreuses initiatives (résumées dans le tableau 2.4), l'OMS et la FAO jouent toutes les deux un rôle important dans la promotion des efforts internationaux de réduction des risques liés à l'utilisation des pesticides. Mentionnons notamment la Commission du *Codex Alimentarius*, présentée plus en détail au paragraphe suivant.

La Commission du *Codex Alimentarius* des Nations Unies

Même si l'on peut raisonnablement supposer que tous les consommateurs ont le droit de s'attendre à ce que leur nourriture soit sûre, de bonne qualité et propre à la consommation, de nombreux pays n'ont pas la capacité institutionnelle d'évaluer les denrées alimentaires et d'établir des normes fondées sur la science. La Commission du *Codex Alimentarius* (CCA) a été mise sur pied conjointement par l'OMS et la

23 Selon la Division de l'Environnement, de la Santé et de la Sécurité de l'OCDE, le coût total de la constitution d'un dossier de demande d'homologation d'un pesticide est de 195 300 EUR (sans compter le coût des tests). Selon des estimations fournies par l'industrie, l'utilisation du dossier de l'OCDE permet d'économiser environ 68 % des coûts de constitution d'un dossier pour le même pesticide dans un deuxième pays (OCDE, 2010a).

24 Dans un récent rapport, l'OCDE estime que l'examen d'un dossier complet de demande d'homologation d'un pesticide exige en tout 2,2 années-personnes (OCDE, 2010a).

25 Page d'accueil en français de l'ONU : <http://www.un.org/fr/>.

Tableau 2.4

Résumé des initiatives de l'OMS et de la FAO en matière de réglementation des pesticides

Initiative	Description
Promotion de stratégies intégrées de lutte antiparasitaire	<p>La lutte antiparasitaire intégrée (LAPI) fait appel à diverses techniques pour lutter contre les parasites (EPA, 2011). Dans la plupart des domaines, les parasites ont des ennemis naturels, et la LAPI fait appel aux prédateurs naturels d'un parasite pour protéger les cultures. L'approche de LAPI peut ne pas éliminer l'usage de pesticides, mais elle le maintient au minimum. Pour utiliser des pesticides, il faut prouver que les coûts en valent la peine et qu'il n'y a pas d'effets nocifs sur la santé humaine et l'environnement.</p> <p>Depuis 20 ans, plus de 50 pays ont introduit une forme ou une autre de lutte naturelle contre les parasites dans leur politique agricole intérieure.</p>
Facilitation d'accords internationaux sur les pesticides	<p>La FAO a élaboré le <i>Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides</i> (FAO, 1985). Ce code volontaire, révisé en 2002, aide à garantir que les pesticides sont fabriqués, emballés, transportés, manipulés, stockés et éliminés de façon à constituer le risque le plus bas possible pour la santé humaine et l'environnement (FAO, 2005). Il décrit également les responsabilités respectives des gouvernements, de l'industrie et des organisations internationales dans la réglementation des pesticides à l'échelle mondiale. Elle encourage aussi la mise en œuvre d'une lutte antiparasitaire intégrée, tant par les corps publics que les organismes privés, visant à atténuer les effets des pesticides sur la santé humaine et l'environnement (FAO, 2005).</p> <p>La FAO a également contribué à la négociation de la Convention de Rotterdam, qui garantit que le commerce des pesticides extrêmement dangereux fasse l'objet d'une surveillance étroite et de sévères restrictions.</p>
Facilitation de la normalisation internationale en matière d'aliments	<p>La Commission du Codex Alimentarius a été mise sur pied pour protéger la santé des consommateurs, promouvoir des pratiques loyales dans le commerce des aliments et coordonner les travaux de normalisation ayant trait aux aliments entrepris par des gouvernements et des ONG. La Commission bénéficie des conseils de nombreux organes subsidiaires et comités indépendants pour l'élaboration de ses normes et recommandations.</p>
Promotion de l'harmonisation internationale des normes de réglementation	<p>L'OMS agit comme organisme de régulation du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC), initiative conjointe de l'OMS, de l'Organisation internationale du travail (OIT) et du Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE). Le projet d'harmonisation du PISSC (projet d'harmonisation des méthodes d'évaluation des risques liés à l'exposition à des produits chimiques) vise à élaborer des principes de base d'évaluation des risques qui soient acceptés internationalement et à fournir des conseils pour leur application dans des cas précis (OMS, 2011).</p> <p>Les principaux objectifs du PISSC sont d'établir une base scientifique de l'évaluation des risques pour la santé humaine et l'environnement, ainsi que de fournir une assistance technique aux pays, afin que ceux-ci améliorent leur capacité interne à bien gérer les produits chimiques*.</p> <p>Le document de l'OMS intitulé <i>Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards</i> (OMS, 2010), élaboré dans le cadre du projet d'harmonisation du PISSC, se veut un guide de l'acquisition et de l'utilisation d'information pour l'évaluation et la caractérisation des dangers d'origine chimique et des risques pour la santé des populations humaines à l'échelle locale ou nationale. Ce document a été rédigé sous l'égide du Programme interorganisations pour la gestion rationnelle des produits chimiques (IOMC), initiative conjointe d'un certain nombre d'organismes internationaux qui vise à promouvoir la collaboration et la coordination en matière de sécurité des produits chimiques*. Ce document de l'OMS contient des instructions sur la manière de mener des évaluations des risques, décrit l'information nécessaire et comprend, à l'intention des décideurs en santé publique, une longue liste de ressources internationales en matière d'évaluation des risques. D'autres activités liées aux dangers des produits chimiques, par exemple la gestion et la communication des risques ainsi que l'évaluation des risques environnementaux, débordent le cadre de ce document.</p>

* Page d'accueil du PISSC (en anglais) : http://www.who.int/ipcs/about_ipcs/en/index.html
Version internationale en français : <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/french.html>

♦ Les organismes participants de l'IOMC sont la FAO, l'OIT, le PNUE (Programme des Nations Unies pour l'environnement), l'ONUDI (Organisation des Nations Unies pour le développement industriel), l'UNITAR (Institut des Nations Unies pour la formation et la recherche), l'OMS et l'OCDE. La Banque mondiale et le PNUD (Programme des Nations Unies pour le développement) y participent à titre d'observateurs.

FAO en 1961, pour constituer un « centre de référence international unique en son genre pour les questions relatives aux normes alimentaires » (Secrétariat du Codex, 2006). La CCA produit le *Codex Alimentarius*, recueil de normes, codes d'usages, directives et autres recommandations relatifs aux denrées alimentaires et fondés sur la science. Le *Codex Alimentarius* fixe les limites maximales de résidus (LMR) pour les pesticides dans les aliments.

Les normes, lignes directrices et autres recommandations mises de l'avant par la CCA sont élaborées par ses organismes affiliés, qui bénéficient du soutien de groupes consultatifs d'experts tels que la Réunion conjointe de la FAO et de l'OMS sur les résidus de pesticides (JMPR) et le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA).

La Réunion conjointe de la FAO et de l'OMS sur les résidus de pesticides

Administrée conjointement par la FAO et l'OMS, la JMPR²⁶ se compose du Groupe d'experts FAO sur les résidus de pesticides dans les produits alimentaires et dans l'environnement, et du Groupe d'experts OMS d'évaluation toxicologique de base des résidus de pesticides. La JMPR est un groupe indépendant et international d'experts scientifiques qui, depuis 1963, est chargé d'examiner les données relatives aux pesticides²⁷, afin de déterminer si les valeurs de résidus des pesticides représentent réellement un apport diététique sûr pour les diverses populations du monde.

Les évaluations de la JMPR servent à confirmer l'innocuité des LRM proposées (c'est-à-dire les quantités de résidus de pesticides qui sont tolérées dans les denrées alimentaires destinées au commerce international). La JMPR agit donc comme organe consultatif scientifique de la CCA. En matière de pesticides, la CCA reçoit les avis du Comité du Codex sur les résidus de pesticides (CCRP)²⁸. Pour de nombreux pays en voie de développement, cela constitue la principale garantie d'une utilisation sûre des pesticides en agriculture. La JMPR est le seul organisme international qui assure cette fonction cruciale, et son travail est reconnu comme norme par l'Organisation mondiale du commerce.

26 Page d'accueil de la JMPR : <http://www.codexalimentarius.net/web/jmpr.jsp>.

27 Cela comprend un examen de toutes les données sur la toxicologie, le métabolisme, l'évolution dans l'environnement, les modalités d'utilisation, les résidus, ainsi que les données analytiques sur les pesticides.

28 Le Comité du Codex sur les résidus de pesticides détermine quelles substances doivent faire l'objet d'une évaluation prioritaire. La liste de ces substances est ensuite transmise à la JMPR, qui fait des recommandations sur les LRM et les méthodes d'échantillonnage.

Le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires

Le JECFA²⁹ est un comité scientifique international d'experts qui a été mis sur pied en 1956 et qui est également administré conjointement par l'OMS et la FAO. Le JECFA évalue l'innocuité des additifs alimentaires, y compris les contaminants, les substances toxiques naturellement présentes et les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments.

2.2.3 L'Autorité européenne de sécurité des aliments

L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)³⁰ a été mise sur pied en 2002 pour donner des avis scientifiques indépendants sur des questions concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux (EFSA, 2009b; EU, 2002). Les travaux de l'EFSA, qui comprennent la collecte et l'analyse de données ainsi que l'identification des risques émergents, se répartissent en deux domaines principaux : l'évaluation des risques et la communication des risques. Les études et opinions de l'EFSA servent à éclairer les mesures législatives et réglementaires de la Commission européenne, du Parlement européen et du Conseil européen.

2.2.4 Le Groupe de travail technique de l'Accord de libre-échange nord-américain sur les pesticides

Le Groupe de travail technique de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) sur les pesticides (ALENA-GTTP) a été formé en 1996 pour harmoniser les systèmes de réglementation du Canada, des États-Unis et du Mexique en matière de pesticides (ALENA-GTTP, 2009a).

L'ALENA-GTTP a trois objectifs stratégiques principaux en ce qui concerne la réglementation des pesticides et l'évaluation des risques :

- offrir aux utilisateurs de pesticides un accès égal aux outils de lutte contre les parasites et leur offrir lorsque c'est possible un accès à des produits de remplacement qui présentent moins de risques;
- maximiser le recours aux programmes de réévaluation de chaque pays et passer en revue les anciens pesticides, afin de faciliter le retrait des produits non sûrs du marché;
- fournir un ensemble harmonisé de règlements au Canada, aux États-Unis et au Mexique, afin de diminuer les coûts encourus par les gouvernements et l'industrie pour la réglementation et l'examen des mêmes données.

29 Page d'accueil du JECFA : <http://www.codexalimentarius.net/web/jecfa.jsp>.

30 Page d'accueil en français de l'EFSA : <http://www.efsa.europa.eu/fr/>.

Lors d'une récente réunion, l'ALENA-GTTP a obtenu du Conseil exécutif l'approbation d'élaborer un nouveau projet sur la toxicologie du XXI^e siècle. Ce projet vise à compléter et à remplacer les méthodes traditionnelles de test de toxicité et d'évaluation des risques sur des animaux, ou à en diminuer l'utilisation, grâce à une combinaison d'outils et d'approches (ALENA-GTTP, 2009b).

2.2.5 Le rôle du Canada dans la collaboration internationale en matière de réglementation des pesticides

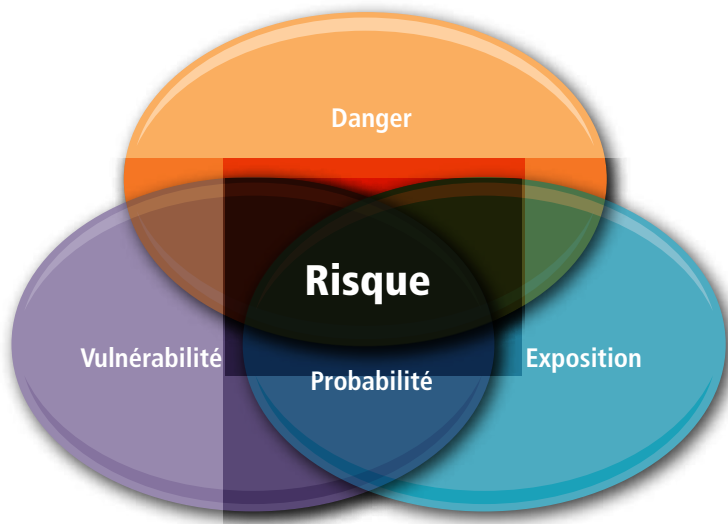
Le Canada participe activement aux initiatives de collaboration internationale décrites aux paragraphes précédents. Cela permet de réduire la duplication d'efforts en ce qui concerne la collecte de données, tout en facilitant et en accélérant l'examen de nouveaux produits qui présentent moins de risques (ARLA, 2009b). Au 31 mars 2009, 35 ingrédients actifs avaient été homologués en collaboration avec des organismes de réglementation étrangers (dont cinq examens conjoints en coordination avec des organismes des États-Unis, du Mexique ou d'autres pays) (ARLA, 2009b).

En raison de leurs compétences, des membres de l'ARLA sont invités à se joindre au Sous-groupe sur les pesticides de l'OCDE, à la JMPR et au JECFA. Ils le font normalement à titre personnel, et non en tant que représentants de l'ARLA. Dans de tels rôles, des Canadiens peuvent contribuer à des discussions sur la coordination des politiques nationales et internationales d'évaluation des risques liés aux pesticides.

2.3 ÉVALUATION ET GESTION DES RISQUES LIÉS AUX PESTICIDES

La réglementation des pesticides repose sur une évaluation et une gestion des risques. L'évaluation des risques vise à répondre à la question suivante : « Quels sont les risques qu'une exposition³¹ à un danger particulier (p. ex. un pesticide) entraîne des conséquences fâcheuses? » La gestion des risques cherche ensuite à atténuer ces risques et à évaluer les répercussions de mesures de réglementation sur ces risques (NRC, 1983).

31 Dans ce contexte, l'exposition comporte la dose à laquelle la personne est exposée.



(Conseil des académies canadiennes)

Figure 2.2

Le risque est fonction du danger, de l'exposition et de la vulnérabilité.

Le risque est une fonction à la fois de la toxicité inhérente du produit chimique étudié (c.-à-d. le danger qu'il représente) et de la probabilité d'une exposition suffisante pour déclencher un effet nocif sur la santé d'un individu vulnérable (voir la figure 2.2). Par conséquent, le danger est une propriété intrinsèque du produit chimique, la vulnérabilité est inhérente à l'organisme affecté, et l'exposition est un résultat du milieu dans lequel le produit chimique est libéré (Santé Canada, 2002).

Le processus d'évaluation des risques a d'abord été codifié en 1983 par la publication du « Livre Rouge »³² (NRC, 1983). Les principes et les procédés qui y sont décrits ont depuis été intégrés dans les pratiques d'évaluation des risques en cours dans de nombreuses régions du monde. Ils définissent encore aujourd'hui la structure fondamentale de l'évaluation des risques liés aux pesticides (voir l'encadré 2.2).

32 Il s'agit de l'appellation commune du livre intitulé *Risk Assessment in the Federal Government : Managing the Process*.

L'évaluation des dangers, de la relation dose-effet et de l'exposition constituent les analyses techniques détaillées, et la caractérisation de ces facteurs sert à choisir les données pertinentes sur lesquelles reposent les conclusions. Le cadre de 1983 a été mis à jour en 1994 dans un rapport qui insistait sur le besoin de décrire de manière transparente les bases scientifiques et politiques de l'évaluation des risques et de caractériser les points forts, les limites, l'incertitude et la variabilité des estimations des risques pour la santé (NRC, 1994). Le rapport de 1994

Encadré 2.2

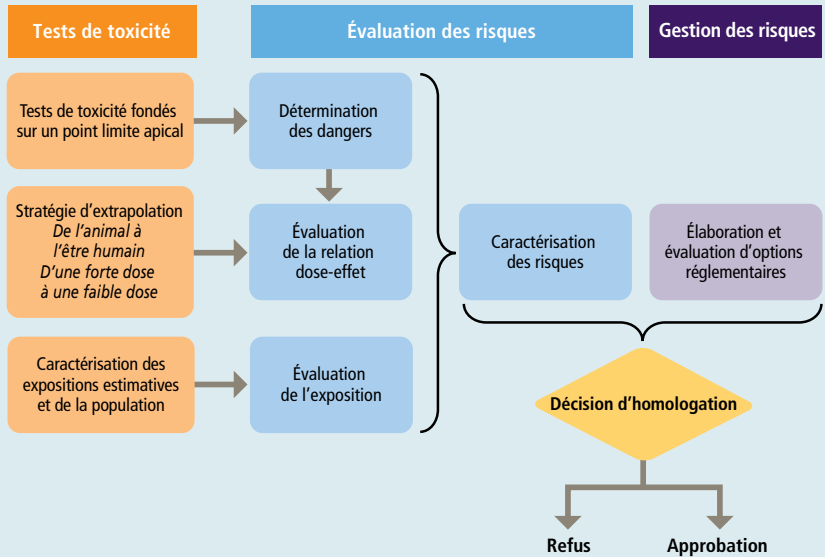
Principes centraux du cadre présenté dans le Livre Rouge

Le cadre traditionnel d'évaluation des risques présenté dans le Livre Rouge original, comprend quatre étapes distinctes :

1. Détermination des dangers : Consiste à déterminer si l'exposition à un produit chimique donné pourrait avoir des effets nocifs sur la santé des êtres humains. Cette information est fondée sur des données obtenues à partir de tests *in vivo* des effets du produit (généralement chez des rongeurs)³³.
2. Évaluation de la relation dose-effet : Consiste à établir la relation entre les effets nocifs et la dose du produit chimique. Cette évaluation tient compte de la fréquence d'exposition et de facteurs tels que le sexe et l'âge. Elle fait appel à l'extrapolation à partir de données de tests de toxicité *in vivo* sur des animaux.
3. Évaluation de l'exposition : Consiste à faire des mesures ou des estimations de la fréquence ou de la durée de l'exposition d'êtres humains au produit chimique. Cette évaluation tient compte des voies, des types (professionnel ou domestique) et de la fréquence d'exposition.
4. Caractérisation des risques : Consiste à faire une estimation des risques d'effets nocifs sur la santé dans les conditions établies à l'étape précédente. Cette caractérisation utilise les données de l'évaluation de la relation dose-effet et de l'évaluation de l'exposition.

suite à la page suivante

33 Le danger est également considéré dans un contexte environnemental, où l'évaluation des risques fait appel à des données *in vivo* sur un plus grand nombre d'espèces.

Encadré 2.2 (suite)

(Reproduit, traduit et adapté de *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*, 1983, avec l'autorisation de l'Académie nationale des sciences des États-Unis, gracieuseté des Presses des académies nationales, Washington, D.C.)

Cadre d'évaluation des risques du Conseil national de recherches des États-Unis

recommandait en outre que le processus d'évaluation des risques soit itératif, la détermination des besoins d'information clé permettant d'améliorer l'évaluation des risques comme intrant de la prise de décisions (NRC, 1994).

Le cadre d'évaluation des risques de 1983 faisait une nette séparation entre l'évaluation et la gestion des risques. Cela a changé dans une version ultérieure produite en 2009, où l'on suggère qu'un dialogue entre évaluateurs et gestionnaires

des risques, mené tôt dans le processus de planification, accroîtrait l'utilité d'une évaluation des risques. De plus, l'inclusion d'autres intervenants dans ce dialogue assurerait une meilleure adéquation entre, d'une part, les analyses techniques effectuées pour évaluer les risques et, d'autre part, les options de gestion des risques et les questions soulevées (NRC, 2009).

2.3.1 Évaluation des risques liés aux pesticides au Canada

Pour qu'un pesticide soit homologué en vue de son utilisation au Canada, l'ARLA doit être convaincue qu'il « existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées » et que le produit est efficace (ARLA, 2000, 2009b).

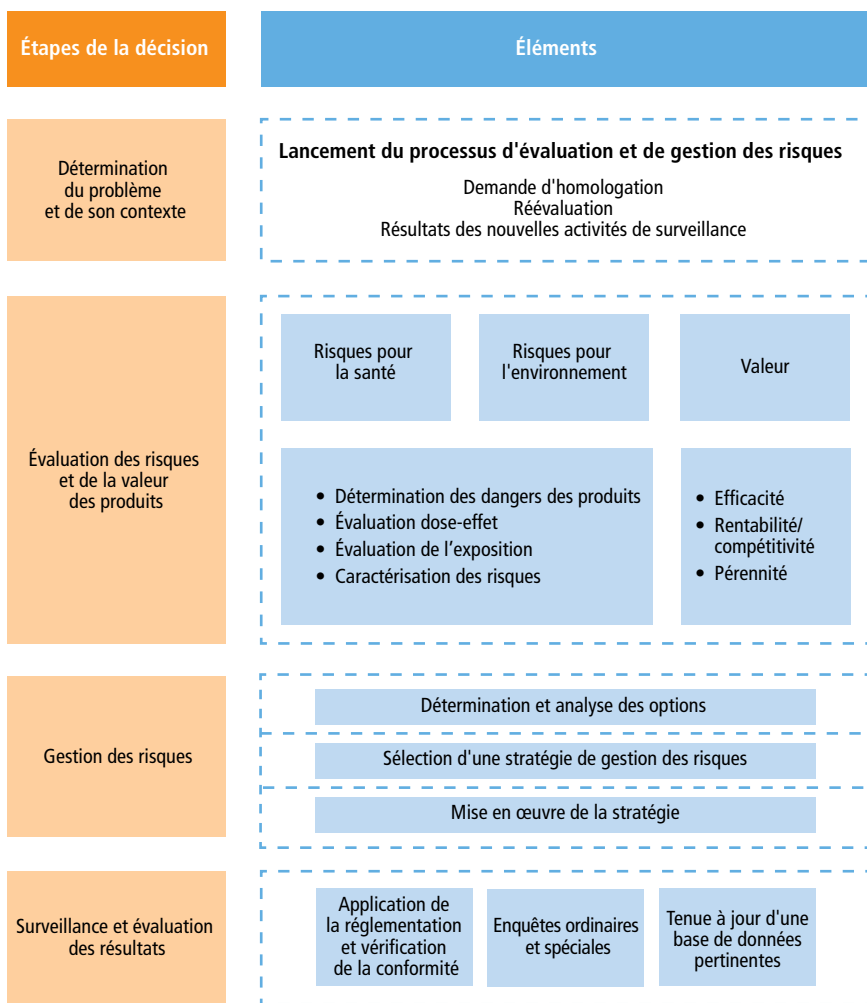
La figure 2.3 illustre le cadre de décision utilisé par l'ARLA. Ce cadre englobe les principes du Livre Rouge (voir l'encadré 2.2) dans un cadre plus étendu de prise de décision (ARLA, 2000). Ce cadre est en accord avec les pratiques exemplaires internationales (PISSC, 1999, 2009b) et comprend quatre étapes de décision, dont les principes centraux de l'évaluation des risques présentés plus haut font partie intégrante mais ne constituent pas la totalité du cadre :

- Détermination du problème et de son contexte
- Évaluation des risques et de la valeur des produits
- Gestion des risques
- Surveillance et évaluation des résultats

Les individus peuvent être exposés au cours de leur vie à différents pesticides (exposition cumulative), et ce par diverses voies d'exposition (exposition totale). Cela doit également être pris en considération dans l'évaluation des risques (voir l'encadré 2.3)³⁴.

L'ARLA mène des évaluations des risques à partir d'un ensemble prescrit de données produites à l'aide d'une suite de tests, surtout *in vivo*, effectués pour compiler un ensemble complet de données de toxicité. Ces tests font l'objet de la prochaine section.

34 Pour plus de détails à ce sujet, voir ARLA, 2003.



(Reproduit avec l'autorisation de Santé Canada)*

Figure 2.3

Cadre décisionnel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire au Canada

*Document de principes SPN2000-01, Document Technique – Cadre décisionnel pour l'évaluation et la gestion des risques à l'ARLA, Santé Canada, 2000. Reproduit avec l'autorisation du ministre de la Santé, 2011.

Encadré 2.3

Les évaluations des risques liés aux pesticides sont fondées sur des scénarios

Les évaluations des risques liés à un pesticide font intervenir de multiples facteurs : l'utilisation prévue, les voies potentielles d'exposition et les groupes de personnes qui y seront probablement exposées. En particulier, les scénarios d'exposition professionnelle et domestique exigent des renseignements spécifiques et des méthodes d'estimation des risques pour diverses voies, fréquences et durées d'exposition. Plusieurs évaluations des risques sont menées pour les divers scénarios d'exposition, en fonction de la finalité et des modalités d'utilisation du produit³⁵.

Dans les applications résidentielles comme dans toutes les autres applications, on peut devoir considérer de multiples voies d'exposition. Celles-ci peuvent comprendre l'absorption de résidus à travers la peau, l'inhalation et l'ingestion orale fortuite, par exemple en portant la main à la bouche (notamment chez les enfants). Les effets toxiques peuvent varier selon la voie d'exposition, et il peut y avoir des effets propres au point de pénétration ou de contact. Des études fondées sur l'exposition cutanée ou l'inhalation sont rarement disponibles, de sorte que des extrapolations d'une voie à une autre peuvent être nécessaires.

Tout comme pour les scénarios d'exposition domestique, l'évaluation des risques professionnels exige aussi de prendre en considération diverses voies et différents moments d'exposition. Ceux-ci sont déterminés par la nature et les modalités du travail. Les principales voies d'exposition sont l'inhalation et la voie cutanée, et la durée d'exposition peut être brève ou à long terme. L'ampleur de l'exposition professionnelle dépend d'un certain nombre de facteurs, dont le débit d'application, la méthode et la fréquence d'application, la formule du produit, la quantité de pesticide manipulée, les opérations de mélange et de chargement, le type d'équipement d'application et le moment du retour dans les zones traitées. Tous ces facteurs doivent être pris en considération dans le processus d'évaluation des risques.

Dans le cas des pesticides à usage agricole, une évaluation des risques diététiques est menée pour tenir compte des expositions qui pourraient résulter de l'ingestion d'aliments contenant des résidus de pesticides, et de la consommation d'eau d'origine superficielle ou souterraine dans laquelle des résidus de pesticides auraient pu être transportés. L'évaluation des risques sert à déterminer une limite maximale de résidu (LMR), conformément aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* (Gouvernement du Canada, 1985c). La LMR, exprimée en parties par million, est la quantité maximale de résidus de pesticides autorisée par la loi dans ou sur une denrée alimentaire (voir le tableau 2.2).

35 La page <http://www.ppp.purdue.edu/Pubs/PPP-52.pdf> résume le processus d'évaluation des risques pour la santé humaine dans le cas des pesticides.

2.4 LE SYSTÈME ACTUEL DE TESTS DE TOXICITÉ

La toxicologie moderne comporte quatre domaines thématiques : les toxicologies descriptive, mécanistique, prédictive et réglementaire (voir l'encadré 2.4). Chacun de ces domaines thématiques fait intervenir des données et des compétences d'une grande variété de disciplines scientifiques. Ensemble, ces domaines forment le fondement de l'élaboration de l'évaluation réglementaire des risques.

Encadré 2.4

Domaines thématiques de la toxicologie

La **toxicologie descriptive** consiste principalement en l'élaboration et l'exécution de tests de toxicité qui produisent des données servant aux évaluations d'innocuité et aux processus décisionnels en matière de réglementation.

La **toxicologie mécanistique** vise la compréhension des mécanismes par lesquels divers agents exercent leurs effets sur les systèmes biologiques.

La **toxicologie prédictive** cherche à utiliser l'information disponible sur des substances toxiques connues pour en déduire le profil toxicologique de produits chimiques apparentés et prédire d'éventuelles pathogénèses.

La **toxicologie réglementaire** combine l'information et les données issues de la toxicologie descriptive et de la toxicologie mécanistique ainsi que l'information sur l'exposition, afin de déterminer si un produit chimique présente un risque inacceptable.

Les tests de toxicité visent la détection des effets nocifs potentiels d'une exposition à un produit chimique donné sur des systèmes biologiques. Les données résultant de ces tests servent aux étapes de détermination des dangers et d'évaluation de la relation dose-effet du processus d'évaluation des risques présenté à la section 2.3. Elles permettent de caractériser les types de dangers selon les fonctions biologiques qui peuvent être perturbées par l'ingrédient actif (p. ex. génotoxicité, neurotoxicité, toxicité pour le développement et toxicité pour la reproduction). Ces données permettent également de caractériser les conditions d'exposition (par voie et par durée) dans lesquelles ces dangers peuvent survenir (voir l'encadré 2.3).

Les études *in vivo* ont joué un rôle crucial dans l'évolution scientifique de la toxicologie. La production de données toxicologiques dans des modèles animaux demeure encore aujourd'hui l'une des pierres angulaires de la toxicologie expérimentale. L'utilisation d'animaux en toxicologie réglementaire remonte à

plusieurs événements clés du début et du milieu du XX^e siècle. Des tests ont été mis au point pour démontrer l'innocuité et l'efficacité de produits, souvent en réponse à une question importante ou à un problème majeur de sécurité. Fondés sur des résultats observables, ces tests sont devenus au cours des années partie intégrante des régimes de réglementation qui en dépendent.

Tests de toxicité *in vivo* à des fins d'évaluation des risques

L'ARLA est chargée de déterminer quels tests sont obligatoires, obligatoires sous certaines conditions, ou encore facultatifs (voir les détails à l'appendice B) pour l'homologation d'un pesticide au Canada³⁶. Les exigences en matière de données sont en grande partie harmonisées avec celles des États-Unis (EPA) et d'autres pays de l'OCDE (ARLA, 2005)^{37, 38}.

Les tests de toxicité se répartissent en plusieurs grandes catégories, selon la durée et les objectifs des tests (ARLA, 2002, 2005) (voir le tableau 2.5). Dans cette approche, les tests de toxicité aiguë sont souvent effectués en premier et servent à déterminer les doses et les durées d'exposition pour les autres tests.

Les données de toxicité servent à établir une dose sans effet nocif observé (DSENO). C'est en général la dose la plus élevée qui ne cause pas d'effets nocifs³⁹ statistiquement significatifs par rapport aux sujets témoins. La dose la plus faible qui entraîne des effets nocifs statistiquement significatifs (par rapport aux témoins) s'appelle la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO). On peut aussi déduire une dose-étalon, c'est-à-dire une dose qui (d'après un modèle mathématique ajusté) devrait produire un degré prédéfini de modification par rapport à un témoin dans une réaction à une exposition (EFSA, 2009; Crump, 1984; EPA, 2002b). Une dose-étalon constitue généralement un point de départ pour l'évaluation des risques potentiels présentés par les divers scénarios d'exposition.

36 Noter que l'ARLA peut modifier ces exigences au cas par cas, afin d'obtenir les données effectivement nécessaires pour bien connaître les caractéristiques ou les effets des produits spécifiques en cours d'examen (ARLA, 2005).

37 L'ARLA a adopté les lignes directrices internationalement reconnues publiées par l'EPA (EPA, 2010j) et l'OCDE (OCDE, 2009c).

38 On trouvera la liste des 34 pays membres de l'OCDE dans le site Web de l'OCDE, à l'adresse http://www.oecd.org/pages/0,3417,fr_36734052_36761800_38071122_1_1_1_1,00.html.

39 Un effet nocif est défini comme un ensemble de modifications touchant la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la longévité d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-)population, et qui entraîne une altération de la capacité fonctionnelle, une altération de la capacité à compenser un stress supplémentaire ou une augmentation de la vulnérabilité à d'autres influences (PISSC, 2004).

Tableau 2.5

Résumé des neuf catégories de tests de toxicité et des types de données qu'elles produisent

Catégorie	Description	Types de données fournis
Études de toxicité aiguë	<ul style="list-style-type: none"> • Sont souvent les premières études effectuées pour évaluer les effets nocifs d'une exposition à court terme ou à une dose unique d'un composé, par diverses voies (cutanée, orale ou autre). • Peuvent servir de base à une caractérisation des dangers ou à l'étiquetage des pesticides, ou à la désignation de ceux qui ne peuvent être appliqués que par des préposés certifiés. • Donnent une mesure de la létalité potentielle. • Ne définissent pas de manière satisfaisante les effets aigus non mortels. 	<ul style="list-style-type: none"> • Information sur les dangers probables pour la santé suite à une exposition unique ou à court terme à la substance, y compris les anomalies comportementales et cliniques, les lésions macroscopiques, les changements de poids et les effets sur la mortalité • Réversibilité des anomalies observées • Degrés relatifs de toxicité aiguë selon les voies d'exposition • Potentiel d'irritation des yeux et de la peau ainsi que de sensibilisation cutanée • Doses appropriées pour les études de toxicité subséquentes
Études à court terme	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluent les effets nocifs d'une exposition répétée sur une durée allant jusqu'à 10 % de la longévité du modèle animal. • Sont aussi appelées études de toxicité subchronique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Potentiel toxique résultant d'une exposition quotidienne répétée • Toxicité cumulative ou retardée • Variations de sensibilité d'une espèce à l'autre • Vulnérabilité des organes ou systèmes • Données servant à choisir la dose pour des études à long terme de toxicité chronique et de cancérogénicité
Études à long terme	<ul style="list-style-type: none"> • Sont aussi appelées études de toxicité chronique. • Évaluent les effets nocifs cumulatifs d'une exposition répétée tout au long de la vie, la toxicité systémique, le potentiel cancérogène et les caractéristiques de la relation dose-effet. • Sont généralement menées sur au moins 90 % de la durée de vie prévue des animaux de laboratoire dans le cas de rongeurs (beaucoup moins dans le cas de chiens). • Même si la toxicité chronique et la cancérogénicité sont évaluées au cours d'une même étude, ces évaluations visent deux objectifs différents et sont indépendantes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité systémique chronique • Potentiel cancérogène • Relations dose-effet et réversibilité ou persistance des effets nocifs • Toxicité cumulative • Variations de sensibilité d'une espèce à l'autre

suite à la page suivante

Tableau 2.5 (suite)
Résumé des neuf catégories de tests de toxicité et des types de données qu'elles produisent

Catégorie	Description	Types de données fournis
Études de reproduction	<ul style="list-style-type: none"> Évaluent dans quelle mesure un produit chimique peut affecter la capacité de reproduction chez les mâles et les femelles, notamment la fonction gonadique, le comportement d'accouplement, le développement du conceptus et la mise bas. On observe également les descendants des animaux de laboratoire, afin de connaître les effets sur leur survie, leur viabilité, leur développement et leur comportement. 	<ul style="list-style-type: none"> Potentiel de modification de la capacité et de la fonction de reproduction Potentiel d'effets indésirables sur la survie, la viabilité, le développement et le comportement Effets pouvant être liés à la modification des taux d'hormones Vulnérabilité et sensibilité chez les descendants
Études de toxicité pour le développement	<ul style="list-style-type: none"> Évaluent dans quelle mesure un produit chimique peut causer des modifications structurales, un retard de croissance, des déficits fonctionnels et la mort d'embryons ou de fœtus en développement. Sont aussi appelées études de tératogénicité (pouvoir de provoquer des malformations). 	<ul style="list-style-type: none"> Périodes critiques de vulnérabilité et points limites dans le développement d'embryons ou de fœtus Effets maternels
Études de génotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> Évaluent dans quelle mesure un produit chimique peut causer des dommages à l'ADN ainsi que des modifications chromosomiques. Servent à déduire les dommages potentiels chez les Mammifères. Font appel à une combinaison de tests <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> Potentiel de mutations génétiques, de modifications chromosomiques et de diminution de la capacité des mécanismes de réparation de l'ADN
Études toxicocinétiques	<ul style="list-style-type: none"> Donnent de l'information sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) du produit chimique en question. Ces données servent également à éclairer les décisions d'extrapolation à l'être humain dans l'évaluation subséquente des risques. 	<ul style="list-style-type: none"> Absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) Détermination des effets toxiques (ou de leur absence) Absorption par différentes voies d'exposition Données servant à choisir la dose et les voies d'administration pour des études à long terme

suite à la page suivante

Tableau 2.5 (suite)

Résumé des neuf catégories de tests de toxicité et des types de données qu'elles produisent

Catégorie	Description	Types de données fournis
Études de neurotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> • Déterminent dans quelle mesure l'exposition à un produit chimique peut produire des modifications indésirables à l'intégrité structurale ou fonctionnelle du système nerveux arrivé à maturité ou en cours de développement. • L'évaluation est fondée sur les éléments suivants : comportement, neurophysiologie, neurochimie et neuropathologie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Potentiel de modification de la structure ou du fonctionnement des systèmes nerveux central et périphérique • Sensibilité ou vulnérabilité du système nerveux en développement • Effets de doses aiguës et de doses répétées
Études d'immunotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluent dans quelle mesure un produit chimique peut avoir des effets indésirables sur la structure ou le fonctionnement du système immunitaire, ou sur d'autres appareils et systèmes par suite d'un dysfonctionnement du système immunitaire. • Les données sont souvent incorporées dans les protocoles standard des tests de toxicité pour les études d'exposition à court, moyen et long termes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Potentiel de diminution de la réaction du système immunitaire ou potentiel d'opposition à son action

La dose-étalon sert ensuite à calculer un certain nombre de normes de santé et de réglementation, dont une limite maximale de résidu (LMR), une dose journalière acceptable (DJA), une dose aiguë de référence (DARf) et une DJA chronique ou dose de référence (DRf)⁴⁰. Un risque est considéré comme tolérable si l'exposition maximale pendant une journée et l'exposition maximale pendant toute la vie sont respectivement inférieures à la DARf et à la DJA chronique (ARLA, 2008d). Dans le cas des risques non alimentaires (p. ex. exposition professionnelle ou domestique), de même que pour l'ensemble des risques liés à toutes les sources d'exposition, le rapport de la DSENO sur l'exposition estimative est calculé de manière à laisser une marge d'exposition (ME) (ARLA, 2008d).

2.5 CRITIQUE DU SYSTÈME ACTUEL DE TESTS DE TOXICITÉ

Le système actuel de réglementation repose en grande partie sur des données tirées de l'observation de points limites apicaux au cours d'études sur des animaux. L'ensemble des protocoles normalisés de test de pesticides avant leur mise en marché vise à minimiser les variations et à fournir un jeu de données solide et complet sur lequel les décisions en matière de réglementation peuvent être fondées.

Même si ces tests répondent depuis plusieurs décennies aux besoins en matière d'évaluation des risques, un grand nombre d'entre eux n'ont pas sensiblement changé depuis leur introduction il y a plus de 30 ans. Avec l'évolution de la science au cours des dernières décennies, nos connaissances en physiologie ont énormément progressé. Par contre, ces progrès ne se sont pas traduits par des modifications de la batterie de tests de toxicité exigés pour prendre des décisions en matière de réglementation (voir Seidle et Stephens, 2009). Une grande partie de ces tests de toxicité normalisés datent d'avant les disciplines en -omique telles que la génomique et la protéomique, et ne sont pas conçus pour produire

40 L'adjectif *aigu* qualifie une dose à laquelle une personne pourrait être exposée pendant une journée sans effet nocif prévisible sur sa santé. L'équivalent pour l'EPA est désigné par le signe aPAD (*Acute Population Adjusted Dose*). L'adjectif *chronique* qualifie une dose à laquelle une personne pourrait être exposée pendant toute sa vie sans effet nocif prévisible sur sa santé. L'équivalent pour l'EPA est désigné par le signe cPAD (*Chronic Population Adjusted Dose*).

(ou intégrer) des données relatives aux mécanismes moléculaires et aux voies de signalisation⁴¹. Les faiblesses du système actuel de réglementation et des stratégies de test correspondantes font l'objet d'une critique objective dans les paragraphes qui suivent⁴².

2.5.1 Prédicativité et pertinence pour l'être humain

Le choix d'un modèle animal commode à étudier tout en étant prédictif de la réaction humaine constitue un défi inhérent à tout régime de tests *in vivo*. Au début de ces tests, les espèces étudiées étaient souvent choisies pour des raisons de commodité et parce qu'elles nous étaient familières. Cependant, avec l'évolution des connaissances sur les voies métaboliques communes à plusieurs espèces, il faut choisir des modèles en fonction de leur pertinence physiologique. Idéalement, les tests sur des animaux devraient être effectués sur des espèces qui reproduisent le plus fidèlement les propriétés pharmacodynamiques de l'être humain. En réalité toutefois, l'information nécessaire pour faire ce choix est rarement disponible.

Au cours des années, on s'est préoccupé de plus en plus du fait que certaines réactions observées chez des animaux de laboratoire peuvent ne pas prédire ce qui se passerait chez l'être humain, et que d'autres effets risquent de ne pas être détectés (Olson *et al.*, 2000). En effet, l'information tirée de la batterie actuelle de tests de toxicité est d'une nature très spécifique, ce qui rend difficile l'extrapolation des conclusions à d'autres espèces, à d'autres stades de la vie ou à d'autres populations. Il a donc fallu élaborer des facteurs d'ajustement, fondés sur des politiques, afin de tenir compte des incertitudes liées à l'extrapolation à l'être humain des résultats de tests sur des animaux (voir l'encadré 2.5). Le recours à de tels facteurs, même s'il est essentiel au succès du système actuel pour protéger la santé humaine, constitue une reconnaissance tacite que l'approche

41 Il est important de noter que, selon le comité, les décisions devraient être fondées sur les meilleures connaissances scientifiques disponibles. L'ancienneté d'un test ou la nature du modèle sous-jacent ne posent pas de problème en soi.

42 Il est à noter que, dans sa réflexion sur les méthodes futures de tests de toxicité et d'évaluation des risques liés aux pesticides, le comité a mis l'accent sur les meilleures méthodes scientifiques actuelles et nouvelles qui soient disponibles. Même si une diminution de l'utilisation d'animaux de laboratoire pour les tests de toxicité n'était pas en soi un objectif, il se peut que l'utilisation d'animaux diminue sensiblement dans l'avenir, autant à cause de la tendance au recours accru à des méthodes de test *in vitro* et *in silicio*, que du fait de l'utilisation plus efficace des animaux dans une approche de tests à plusieurs étapes. D'une manière générale, des tests de remplacement (sans animaux) pourront se traduire par une utilisation plus ciblée et efficace des ressources finies de test de toxicité disponibles pour étudier l'univers des produits chimiques auxquels les êtres humains sont potentiellement exposés.

actuelle des tests n'a pas la précision voulue pour une évaluation toxicologique. C'est cette précision supplémentaire que les IATA pourraient être en mesure de fournir, grâce à des approches intégrées fondées sur des mécanismes d'action.

Encadré 2.5

Variations au sein d'une espèce et extrapolation entre espèces

Les organismes de réglementation utilisent presque toujours des facteurs d'incertitude pour tenir compte des incertitudes inhérentes aux données scientifiques qui servent à prendre des décisions fondées sur les risques⁴³. Ces facteurs d'incertitude incluent les facteurs « liés à l'extrapolation interspécifique » (d'un animal à l'être humain), « à la variation intraspécifique » (chez l'être humain), « à l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO quand il n'y a pas de DSENO connue, à l'extrapolation de la durée de l'exposition et aux lacunes de la base de données » (ARLA, 2008d).

Une dose de référence inclut un facteur d'incertitude correspondant à au moins deux ordres de grandeur (soit un facteur de 100). Par conséquent, la dose de référence calculée pour l'être humain est généralement au moins 100 fois moindre que la dose pour laquelle on a observé des effets nocifs dans les études sur des animaux. La *Loi sur les produits antiparasitaires exige* de plus l'ajout d'un ordre de grandeur (multiplication par 10) supplémentaire pour la protection des femmes enceintes, des nourrissons et des enfants, à moins que des données irréfutables soutiennent l'utilisation d'un facteur différent (ARLA, 2008d).

Dans le cadre du PISSC, une méthode consistant à incorporer des données de manière transparente a été mise au point afin de permettre des extrapolations fondées sur la science (PISSC, 2005). À ce jour, ces facteurs d'ajustement propres à chaque produit chimique n'ont pas été beaucoup utilisés dans un contexte de réglementation, à cause du manque d'information sur la pharmacocinétique et le mode d'action de ces produits. La disponibilité de cette information permettra d'utiliser des facteurs d'extrapolation qui tiennent mieux compte des différences interspécifiques et des variations chez l'être humain.

43 Les termes *facteur d'incertitude* et *facteur de sécurité* ont souvent été employés indifféremment dans le passé. Au Canada, l'ARLA parlait de facteur de sécurité pour tenir compte des préoccupations relatives à la sensibilité en fonction de l'âge ou au degré de gravité d'un point limite. Étant donné que l'adoption de la LPAP vise à répondre à ces préoccupations, le terme *facteur de sécurité* est maintenant abandonné (ARLA, 2008d).

L'hypothèse centrale, et âprement débattue, qui est au cœur du système actuel de toxicologie réglementaire demeure la même : des tests d'exposition à de fortes doses effectués sur un ensemble relativement restreint d'animaux produisent des données statistiquement solides qui servent à prédire les effets d'expositions à de faibles doses. Souvent, la dose administrée lors de ces tests est de plusieurs ordres de grandeurs supérieure aux niveaux prévus d'exposition dans l'environnement. La pertinence des déductions quant à tout effet nocif est d'autant moins assurée que la nature de la relation dose-effet est incertaine. De fait, on remet en question depuis longtemps la pertinence d'utiliser de fortes doses pour prédire les effets possibles d'une exposition à de faibles doses. De fortes doses d'un produit chimique peuvent déclencher des réactions dans des voies métaboliques qui ne seraient pas touchées à des niveaux d'exposition plus faibles. À l'inverse, des effets susceptibles de se manifester avec de faibles doses pourraient ne pas être observés, parce que de subtiles interactions ne seraient pas détectées (voir NRC, 2007). Il se peut donc que des faux positifs et des faux négatifs soient indétectables avec l'approche actuelle.

De plus, comme on l'a exposé plus haut, les réactions à une substance toxique peuvent être différentes selon la voie d'exposition et les modalités d'entrée de la substance dans le corps. Même si certaines données sur la voie cutanée et l'inhalation peuvent être disponibles, l'ensemble standard de tests de toxicité sur des animaux considère presque exclusivement l'exposition par voie orale, d'où la nécessité d'extrapolations d'une voie à une autre. Même si le processus d'évaluation des risques cherche à répondre à ce problème en se fondant sur des scénarios (voir l'encadré 2.3), il est limité par un manque de données primaires sur l'exposition par d'autres voies pertinentes pour l'être humain. L'inclusion d'études pharmacocinétiques évaluant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) des substances améliorerait de beaucoup l'extrapolation d'une voie à une autre (Barton *et al.*, 2006).

2.5.2 Incapacité à évaluer des mélanges de produits chimiques

Comme on l'a déjà mentionné, un pesticide contient de multiples ingrédients (des produits de formulation et un ou plusieurs ingrédients actifs). Cependant, les décisions de réglementation sont fondées principalement sur les données de toxicité relatives à l'ingrédient actif testé en tant que produit chimique isolé, avec des tests limités de toxicité (aiguë) sur la formule finale soumise à l'homologation. Le manque de données de toxicité chronique sur les formules de pesticides illustre le problème beaucoup plus vaste de l'évaluation de mélanges de produits chimiques.

Dans la réalité, les personnes sont exposées à une combinaison de nombreux produits chimiques. La toxicité qui en résulte peut être très différente de ce qu'entraîne une exposition à l'un ou l'autre des produits chimiques pris isolément.

Selon le mode d'action (MA) de ces substances, leurs voies d'exposition et les tissus atteints, leurs effets peuvent se multiplier (c.-à-d. entraîner une toxicité accrue) ou s'atténuer mutuellement à une dose donnée. Par contre, peu de données fiables sont disponibles sur les niveaux d'exposition réels dans l'environnement (voir Cox et Surgan, 2006).

Même s'il n'y a aucune méthode internationalement reconnue d'évaluation de l'exposition à une combinaison de produits chimiques, plusieurs autorités — notamment au Canada, aux États-Unis et dans l'Union européenne — ont mis en œuvre des mesures en matière de risques résultant de l'exposition combinée à plusieurs produits chimiques (UE, 2005; Gouvernement du Canada, 2002a; Gouvernement des États-Unis, 1996a). De plus, le PISSC (2009a) a publié un rapport d'atelier exposant une approche par étapes de l'évaluation de l'exposition à plusieurs produits chimiques. La prise en considération du MA de chacun des produits chimiques en cause fait partie intégrante de cette approche. Un cadre définitif, examiné par des pairs, est actuellement en cours d'élaboration (PISSC, 2009a). (L'encadré 2.6 clarifie les notions de mélange, d'exposition totale et de risque cumulatif.)

Encadré 2.6

Mélange, exposition totale et risque cumulatif

Dans le passé, l'évaluation des risques portait sur l'exposition à un seul agent chimique. Par contre, l'être humain est souvent exposé pendant des périodes brèves ou prolongées à de nombreux produits en même temps, par de multiples voies d'exposition (p. ex. inhalation, ingestion, contact cutané). Cela constitue un défi important parce que, même dans le cas d'une formule donnée, ses divers comportements dans l'environnement font en sorte que la plupart des personnes sont exposées à un mélange mal défini.

Un mélange chimique est une combinaison de substances à laquelle un individu est exposé. Dans le cas d'un produit donné (p. ex. un produit antiparasitaire), ce mélange est connu et bien défini. Mais dans l'environnement, le mélange auquel un individu est exposé est variable, en évolution constante et essentiellement indéfinissable.

L'exposition totale est l'exposition combinée à un produit chimique donné par plusieurs voies. Le risque cumulatif est le risque résultant de l'exposition combinée à plusieurs produits chimiques ou facteurs de stress qui ont un mécanisme de toxicité commun (plusieurs produits, plusieurs voies).

Bien que la plupart des données requises et des activités de réglementation liées à l'homologation des pesticides mettent l'accent sur les ingrédients actifs, les pesticides contiennent aussi des produits de formulation. Les produits de formulation (aussi appelés « coformulants »⁴⁴ ou « ingrédients inertes »⁴⁵) font partie de la formule commercialisée. Ce sont des substances (ou ensembles de substances semblables) incluses dans le but d'augmenter l'efficacité du produit. Un pesticide contient généralement plusieurs produits de formulation, qui peuvent jouer plusieurs rôles, dont ceux de solvant, d'agent de transport, d'émulsifiant, d'épaississant et d'agent de régulation du pH. Les produits de formulation ont des propriétés physiques et chimiques très variées, et leur structure chimique est souvent très différente de celle des ingrédients actifs des pesticides. Les substances utilisées comme produits de formulation dans des pesticides sont très nombreuses. Par exemple, aux États-Unis, plus de 4000 substances sont considérées comme des « ingrédients inertes » susceptibles d'être employés dans des pesticides (EPA, 2009n). Il en résulte une grande disparité dans les données exigées à propos des ingrédients contenus dans un pesticide. D'une part, l'ingrédient actif est soumis à toute une batterie d'études de toxicité; d'autre part, pour la majorité des produits de formulation, on n'a que très peu de données de toxicité. La liste des produits de formulation actuellement employés dans les produits antiparasitaires homologués au Canada est publiquement accessible (ARLA, 2007). Par contre, la formule d'un pesticide est protégée à titre de secret industriel, et seuls les produits de formulation connus pour leur toxicité ou que l'on soupçonne d'être toxiques⁴⁶ doivent être mentionnés sur l'étiquette d'un produit (ARLA, 2006b).

De plus, même si les propriétés toxicologiques de l'ingrédient actif lui-même sont étudiées en profondeur, les données de toxicité sur les propriétés de ses produits de décomposition (dans le métabolisme et dans l'environnement) sont souvent très limitées. Le système actuel d'approbation et de tests n'est pas utile pour l'analyse

44 En vertu de la nouvelle réglementation de l'Union européenne, les « substances ou préparations qui sont utilisées ou destinées à être utilisées dans un produit phytopharmaceutique ou un adjuvant, mais qui ne sont ni des substances actives ni des phytoprotecteurs ou synergistes » sont dénommées « coformulants » (UE, 2009b).

45 Les produits de formulation sont appelés *inert ingredients* (ingrédients inertes) dans la législation des États-Unis, mais ce terme est inexact sur le plan scientifique (Stephenson et Solomon, 2007). Le terme *produits de formulation* est le terme préférentiel employé dans la réglementation au Canada.

46 Il s'agit des « produits de formulation à l'origine de préoccupations toxicologiques importantes compte tenu de leurs effets nocifs potentiels sur la santé humaine et l'environnement » (Liste 1) et des « produits de formulation qui sont jugés potentiellement toxiques d'après leur similarité structurale à ceux de la liste 1 ou d'après des données qui suggèrent une certaine toxicité » (Liste 2) (ARLA, 2010a).

de ces produits de décomposition. Cependant, selon des analyses rétrospectives, ces produits pourraient représenter un danger plus grand que l'ingrédient actif original dont ils sont issus (voir Andreu et Pico, 2004).

On admet généralement que l'approche actuelle des tests de toxicité ne permet pas de tenir compte des effets de l'exposition à des mélanges de produits chimiques sur la santé et l'environnement (voir Lydy *et al.*, 2004) et que les méthodes *in vivo* actuelles ne permettent pas de remédier adéquatement à cette situation. La population peut être exposée à d'innombrables combinaisons de produits chimiques, et le système actuel rend impossible en pratique le test de toutes ces combinaisons.

2.5.3 Couverture limitée de l'univers des produits chimiques présents dans l'environnement

Comme on l'a mentionné plus haut, les données tantôt abondantes tantôt peu nombreuses que l'on possède sur les produits chimiques contenus dans les pesticides sont le reflet d'une dichotomie qui touche la plupart des produits chimiques industriels. Les ingrédients actifs des pesticides font partie des substances commercialisées pour lesquelles on possède le plus de données aujourd'hui. Tout à fait à l'opposé, il n'y a que peu ou pas de données sur la toxicité de beaucoup d'autres substances (dont certains produits de formulation de pesticides), de nombreux métabolites ou de bien des produits de dégradation dans l'environnement. Selon des estimations récentes, il manque des données de toxicité pour 87 % des produits chimiques commercialisés (voir Hartung, 2009). Les organismes de réglementation s'attaquent à ces problèmes (voir le chapitre 4). On reconnaît toutefois généralement que l'approche actuelle des tests de toxicité *in vivo* ne permet pas de répondre aux besoins accrus de données (voir Hartung, 2009; Hartung et Rovida, 2009; Schoeters, 2010)⁴⁷.

2.5.4 Le défi des données épidémiologiques

Les données épidémiologiques sont potentiellement de très importantes sources de connaissances spécifiquement liées à l'expérience humaine. Le système actuel d'homologation des pesticides au Canada et à l'étranger se situe en grande partie

47 À titre d'exemple, la nouvelle législation de l'Union européenne exigera des données de test pour un nombre de substances compris entre 30 000 et 101 000. Cette fourchette correspond aux estimations officielles de l'Union européenne avant la phase de pré-enregistrement du REACH et les estimations des toxicologues après la conclusion de cette phase. L'Union européenne avait prévu le pré-enregistrement d'environ 29 000 substances par 27 000 entreprises (Pederson *et al.*, 2003), mais dans les faits il y a eu 143 835 substances pré-enregistrées par 65 000 entreprises (ECHA, 2010).

en amont de la commercialisation des produits. C'est pourquoi les considérations épidémiologiques interviennent peu dans le processus d'homologation. En outre, même si le cycle de 15 ans pour le renouvellement de l'homologation constitue une bonne occasion de tenir compte de l'expérience humaine sur le terrain, les programmes de surveillance post-commercialisation ne jouent pas un rôle important dans le processus de ré-homologation.

Les études épidémiologiques traditionnelles reposent souvent sur des mesures imprécises d'exposition chez une population hétérogène, ce qui rend pratiquement impossible de surveiller étroitement l'exposition d'une population importante à des produits présents dans l'environnement, même sur de brèves périodes. Il s'ensuit que les historiques d'exposition sont reconstitués rétrospectivement, dans des études de cohorte ou des études cas-témoins, et donnent souvent des résultats qualitatifs plutôt que quantitatifs. De plus, étant donné que de nombreux effets nocifs ont une longue période de latence, il serait dans la plupart des cas difficile d'établir un lien de cause à effet entre l'exposition et les effets nocifs à l'échelle d'une population. Par conséquent, les études épidémiologiques chez l'être humain et les études de toxicité chez les animaux peuvent donner des résultats contradictoires.

Par exemple, les différences apparentes dans les résultats obtenus pour le pesticide 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) entre les tests de laboratoire *in vivo* et les études sur des populations humaines pourraient être dues aux différents types d'exposition évalués. Les études sur des animaux ont porté sur le 2,4-D pur, alors que les études épidémiologiques ont porté sur l'exposition à de multiples produits chimiques présents dans l'environnement. Les évaluations d'homologation effectuées par les gouvernements du Canada, des États-Unis et de l'UE ont conclu que, lorsqu'il est utilisé de manière appropriée et conformément aux instructions données sur l'étiquette, le 2,4-D ne présente que des risques limités ou nuls pour les utilisateurs ou les personnes présentes, y compris les enfants (Commission européenne, 2001; ARLA, 2008b, 2008c; EPA, 2007a). Cette position contraste avec les études épidémiologiques, qui ont établi un lien entre l'utilisation domestique du 2,4-D (dans le cadre d'expositions à des mélanges mal caractérisés de pesticides) et le risque de cancer chez l'être humain, en particulier les enfants (Infante-Rivard et Weichenthal, 2007; CMFO, 2004; Sears *et al.*, 2006).

Alors que les études épidémiologiques sur les effets cancérogènes des pesticides chez les enfants sont constamment positives et que celles qui portent sur des travailleurs exposés à des pesticides spécifiques comme le 2,4-D ont des résultats moins constants (Aylward *et al.*, 2010b; Infante-Rivard *et al.*, 1999; Infante-Rivard et Weichenthal, 2007; Zahm et Ward, 1998), il est important de souligner ce qui suit. Dans les études sur l'exposition non professionnelle, (en particulier

chez les enfants), il s'agit le plus souvent d'une exposition à une catégorie de pesticides ou à un mélange de pesticides plutôt que de l'exposition à un pesticide donné. En effet, il est extrêmement difficile de mesurer rétrospectivement des expositions sur une longue période chez des populations en milieu naturel. Par contre, les études *in vivo* sur des animaux de laboratoire peuvent porter sur un agent bien précis. Comme il est peu probable que des études épidémiologiques sur des populations en milieu naturel bénéficient dans un avenir rapproché de données sur l'exposition à des pesticides précis, mais que leurs résultats pour des êtres humains contredisent souvent ceux d'études *in vivo* sur des animaux, il est important de pondérer les données épidémiologiques et leurs résultats dans l'évaluation des risques et de les comparer aux résultats des tests *in vivo*. Cela reste valable même si les incohérences ne peuvent pas toutes être résolues, en raison de l'évolution constante des méthodes et de notre compréhension des résultats. Les nouveaux outils d'IATA pourront peut-être faciliter l'évaluation des effets de mélanges complexes et fournir de l'information sur des modifications liées aux voies d'exposition, permettant ainsi de mieux comprendre la plausibilité biologique d'études épidémiologiques.

Malgré les limites des études épidémiologiques traditionnelles, les incertitudes inhérentes au système actuel de tests montrent clairement qu'il faut recueillir de l'information de façon disciplinée et ordonnée, afin de suivre les effets nocifs qui ne peuvent pas toujours être prédits d'une manière fiable au cours des tests de toxicité préalables à la commercialisation des produits. Plusieurs études de grande envergure menées dans ce sens pourraient nous procurer de nouvelles connaissances sur les effets des pesticides. Mentionnons l'étude AHS (*Agricultural Health Study* – Étude sur la santé en milieu agricole)⁴⁸ menée aux États-Unis. Cette grande étude prospective à long terme a donné lieu à un certain nombre de publications préliminaires sur les effets (cancers et autres) chez les applicateurs licenciés de pesticides. De plus, sur une période de plusieurs années à venir, l'étude AHS évaluera les effets épidémiologiques de facteurs de risques biologiques, notamment génétiques. Une étude intitulée *The National Children's Study* (Étude nationale sur les enfants)⁴⁹, qui en est encore à ses débuts, examinera les effets d'influences environnementales (dont l'exposition à des pesticides) sur la santé et le développement de plus de 100 000 enfants de toutes les régions des États-Unis, en les suivant de la naissance jusqu'à l'âge de 21 ans. En prévision de cet apport accru de données probantes épidémiologiques, il est important

48 Page d'accueil de l'étude AHS : <http://aghealth.nci.nih.gov/>.

49 Page d'accueil de *The National Children's Study* : <http://www.nationalchildrensstudy.gov/Pages/default.aspx>.

de mettre sur pied des procédures bien définies d'inclusion et d'intégration de l'information épidémiologique dans l'évaluation des risques liés aux pesticides. Il faut aussi que les organismes de réglementation recrutent du personnel qualifié afin de comprendre les divers aspects des études épidémiologiques. Aux États-Unis, la loi FIFRA (*Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act* – Loi fédérale sur les insecticides, les fongicides et les rodenticides) (Gouvernement des États-Unis, 1972b) a permis d'élaborer récemment des lignes directrices précises sur l'inclusion de données épidémiologiques dans l'évaluation des risques liés aux pesticides (EPA, 2010b). Ces lignes directrices constituent une ressource utile pour l'élaboration d'une procédure ou d'un cadre bien définis.

Le défi de la surveillance post-commercialisation des produits chimiques présents dans l'environnement

Les tests de toxicité en laboratoire ont leur raison d'être parce que les évaluations d'innocuité chez des populations humaines ne sont ni pratiques ni éthiques. Par conséquent, quelles que soient les techniques employées, les tests de toxicité sont essentiellement des exercices de modélisation prédictive. Dans le cas des produits chimiques présents dans l'environnement, la surveillance post-commercialisation est un moyen pratique de vérifier si les prédictions du modèle sont correctes et peut constituer un filet de sécurité lorsque ces prédictions sont erronées. La surveillance est définie comme « la collecte, l'analyse et l'interprétation continues et systématiques de données sur la santé essentielles à la planification, à la mise en œuvre et à l'évaluation de pratiques de santé publique, d'une manière étroitement intégrée à la transmission en temps voulu de ces données aux responsables de la prévention et du contrôle » (traduit de Langmuir, 1963). La surveillance des populations exposées à de nouveaux pesticides peut être un moyen de détecter des effets non prévus sur la santé à de faibles niveaux d'exposition et chez des groupes vulnérables ou à haut risque. Elle peut en outre faciliter une analyse quantitative des prédictions faites avant la commercialisation des produits pour différentes sous-populations et diverses voies d'exposition.

Comme on l'a mentionné plus haut, il n'y a actuellement aucun programme officiel de surveillance des pesticides après leur mise en marché au Canada. La détection d'effets non prévus sur la santé dépend donc de mécanismes passifs. La plus grande source d'information sur les empoisonnements par des pesticides au Canada réside dans les centres antipoisons, qui traitent presque exclusivement des cas aigus d'empoisonnement accidentel. Toutes les agences provinciales antipoisons recueillent des données sur les empoisonnements par des pesticides, et certaines autorités, par exemple au Québec (Gouvernement du Québec, 1998), exigent que les médecins et le personnel infirmier de santé publique rapportent les cas d'empoisonnement par des pesticides. De plus, les détenteurs d'homologations de

pesticides sont tenus de rapporter les incidents à l'ARLA, et plusieurs centaines de tels rapports sont reçus chaque année (ARLA, 2008a). Même si ces systèmes passifs permettent de détecter des effets nocifs sur la santé, ils ne constituent qu'une forme très limitée de surveillance parce qu'ils ne concernent que les cas où les effets nocifs peuvent être attribués (par le patient ou le personnel soignant) à l'exposition à un pesticide. Cette méthode ne permet pas de détecter des changements dans l'incidence de maladies chroniques, ni de fournir des données sur le nombre de personnes exposées.

La surveillance des nouveaux pesticides chimiques après leur commercialisation est un préalable essentiel à l'obtention de données supplémentaires d'innocuité qui ne peuvent pas de manière réaliste être recueillies au cours du processus préalable d'homologation, ainsi que pour des affections qui ne se manifestent qu'après une exposition chronique (Schroeder, 1998). Cela vaut pour les pesticides et pour d'autres catégories de produits chimiques. De fait, on peut en apprendre beaucoup sur l'utilité et l'importance d'une surveillance post-commercialisation en observant ce qui se passe dans le domaine de la médecine pharmaceutique, où elle représente une composante cruciale du processus réglementaire (voir l'encadré 2.7). Avant sa mise en marché, un médicament est évalué dans une suite d'essais précliniques et cliniques, qui culminent avec les études de phase III menées sur de nombreux patients (de plusieurs centaines à plusieurs milliers) afin d'évaluer de manière définitive l'innocuité et l'efficacité du médicament. Malgré tout, ces essais n'ont souvent pas l'efficacité statistique voulue pour détecter avec exactitude les effets nocifs rares, notamment ceux dont la fréquence est inférieure à 1 sur 10 000 ou qui touchent de manière disproportionnée des sous-populations sensibles (Anello et O'Neill, 1996; Brewer et Colditz, 1999). Par conséquent, ce n'est qu'après la mise en marché des médicaments et leur administration à plusieurs milliers ou centaines de milliers de patients que l'on peut vérifier statistiquement d'éventuels effets nocifs rares.

Même s'il y a des ressemblances entre les effets nocifs dus à des pesticides et à des médicaments, il y a aussi d'importantes différences qui ont des répercussions sur la facilité de collecte et d'interprétation des données de biosurveillance. Les médicaments sont administrés à des doses et à des intervalles prescrits — jusqu'à 50 mg par jour dans le cas du rofécoxib (Ross *et al.*, 2009; Sommet *et al.*, 2008) —, pendant des périodes précises, généralement sous la supervision d'un médecin. De telles conditions contrôlées sont rarement (sinon jamais) réalisées avec les produits chimiques présents dans l'environnement. Même dans le cas des travailleurs agricoles, pour qui l'exposition à des pesticides est intermittente et minimisée par l'utilisation d'équipement et de vêtements de sécurité, il ne s'agit pas d'une exposition quotidienne à une concentration prescrite. En général, l'être humain est exposé

Encadré 2.7

ÉTUDE DE CAS : Surveillance post-commercialisation

La surveillance de l'exposition à un produit chimique commercialisé présente de multiples difficultés : examen de l'exposition, disponibilité de marqueurs cliniques des effets nocifs et nombre de personnes exposées, pour des fins d'interprétation statistique. Souvent, les mesures de l'exposition à un pesticide sont imprécises, les marqueurs cliniques de ses effets sont absents, et le nombre de personnes exposées est limité. Contrairement à ce qui se passe pour les pesticides, les données sont plus solides dans le cas de médicaments sur ordonnance comme le rofécoxib (Vioxx^{MD}).

Le rofécoxib a été mis en marché en mai 1999 et a été beaucoup prescrit pour le traitement à court et à long terme de la douleur, de l'inflammation et de l'arthrite. Le Vioxx^{MD} a été retiré du marché mondial le 30 septembre 2004, après que l'on eut démontré qu'il augmentait le risque d'accident vasculaire cérébral et de crise cardiaque (Juni *et al.*, 2004). La base de données de la FDA utilisée pour évaluer l'innocuité du rofécoxib ne comptait qu'environ 5000 patients, et il n'y avait alors aucune indication d'un risque significativement accru d'accident vasculaire cérébral ou de crise cardiaque (Kweder, 2004). L'incapacité de prédire de tels effets nocifs rares est due au nombre limité de patients et à la courte durée de traitement pendant les essais préalables à la mise en marché.

Une analyse rétrospective des données d'essais cliniques du rofécoxib avec groupe témoin ayant reçu un placebo, ainsi que de la base de données française de pharmacovigilance ont montré que l'administration de ce médicament était associée à un risque accru d'accident cardiovasculaire ou de décès (Ross *et al.*, 2009; Sommet *et al.*, 2008). Des effets nocifs thrombotiques ont également été associés à ce médicament⁵⁰.

De telles études démontrent le besoin d'une surveillance post-commercialisation efficace, en particulier dans le cas d'effets à faible intensité qui résultent d'une exposition chronique.

50 Le comité reconnaît que d'autres facteurs (p. ex. le manque de représentativité des données) ont contribué aux effets nocifs observés dans le cas du rofécoxib. Cependant, les problèmes statistiques inhérents à la détection d'effets rares résultant d'une exposition chronique illustrent bien la valeur d'une surveillance post-commercialisation.

pendant une longue période et de manière intermittente à de faibles quantités ou à des traces de mélanges de contaminants présents dans l'environnement, y compris diverses sources de résidus de pesticides (entre autres dans l'alimentation). Cela rend très difficile l'établissement d'une relation de cause à effet entre l'exposition et les effets nocifs sur la santé, et met en évidence le besoin d'une surveillance post-commercialisation efficace tant pour les nouveaux pesticides que pour les nouveaux médicaments (le comité d'experts reconnaît toutefois que les défis sont très différents dans les deux cas).

Le défi des variations intraspécifiques

Comme on se préoccupe de plus en plus des groupes vulnérables au sein des populations, la vulnérabilité est devenue un élément important des processus d'évaluation et de gestion des risques. La vulnérabilité est définie par l'effet de facteurs tels que la génétique, l'âge, les affections préexistantes et les comportements sur la réaction à l'exposition à une substance.

On reconnaît depuis de nombreuses années les conséquences des variations entre individus, tant sur les manifestations des réactions nocives à des médicaments que sur la réponse clinique aux traitements médicamenteux. Ces variations sont dues à des interactions complexes entre facteurs génétiques et environnementaux (voir Squassina *et al.*, 2010). Par extension, il serait raisonnable de supposer que certains individus au sein d'une population peuvent être plus susceptibles que d'autres de subir des effets nocifs de l'exposition à des produits chimiques présents dans l'environnement.

Le génome de tous les individus du genre humain est identique à 99 %, mais sur les 3 milliards de paires de base de l'ADN⁵¹ du génome humain il y a plus de 10 millions de sites où les séquences diffèrent d'un individu à l'autre. Ces différences dans la séquence d'ADN, appelées collectivement variations génétiques, peuvent entraîner des différences dans les réactions des individus exposés à un produit chimique. Dans le contexte du développement et de la prescription de médicaments, ces variations sont à l'origine de la pharmacogénétique et constituent le fondement conceptuel de la médecine personnalisée. D'autre part, les différences épigénétiques entre personnes et entre populations, qui peuvent être transmises mais qui peuvent aussi varier selon le stade de la vie et l'exposition à des substances présentes dans

51 L'acide désoxyribonucléique (ADN) est formé d'un grand nombre de nucléotides, dont chacun est formé d'un sucre lié à l'acide phosphorique et à l'une des quatre bases suivantes : adénine, thymine, guanine, cytosine. L'ADN code l'information génétique de tous les êtres vivants.

l'environnement, sont de plus en plus reconnues comme causes de variations au sein d'une espèce. Dans le contexte de la toxicologie environnementale, les variations génétiques et épigénétiques peuvent entraîner des degrés divers de vulnérabilité aux effets nocifs de l'exposition à un produit chimique.

Même s'il peut y avoir des ressemblances entre les médicaments et les produits chimiques présents dans l'environnement quant aux principes à la base de réactions nocives, le défi n'est pas du tout le même lorsqu'il s'agit d'établir des relations de cause à effet. Néanmoins, les données des études pharmacogénétiques sont pleines de promesses pour l'évolution des études quantitatives de biosurveillance fondées sur une compréhension des mécanismes étiologiques des maladies. Le déploiement de telles études pourrait fournir les fondements scientifiques permettant d'établir des liens de cause à effet entre l'exposition à des substances et les effets nocifs sur la santé.

2.5.5 Incapacité à évaluer effectivement les mécanismes de toxicité

Les méthodes actuelles de test de toxicité ne permettent pas de connaître et de comprendre facilement les mécanismes en cause. Un mécanisme d'action décrit avec précision comment une substance exerce son effet sur un système vivant. La compréhension de ces phénomènes est à la base des études de toxicologie mécanistique, où le terme *mécanisme d'action*⁵² désigne la suite d'événements qui va de l'absorption d'une dose efficace d'un produit chimique à la production d'une réaction biologique donnée dans l'organe cible (voir l'encadré 2.4).

Même s'il n'est peut-être pas réaliste (ou même nécessaire) de connaître en détail les mécanismes en cause pour chaque produit chimique et chaque point limite de toxicité, la compréhension du mode d'action (MA) d'une réaction toxicologique observée peut s'avérer précieuse afin de déterminer la pertinence pour l'être humain d'un point limite observé. Elle pourrait en outre fournir un moyen scientifiquement défendable de déduire la toxicité d'une substance à partir de ressemblances structurales avec des produits chimiques apparentés. Cela aiderait à définir les priorités d'étude des produits pour lesquels on dispose de peu de données.

52 Dans les publications de toxicologie, on confond souvent les termes *mode d'action* et *mécanisme d'action*. Un mécanisme d'action est la description complète, à l'échelle moléculaire, de la suite d'événements qui se déroule entre l'exposition et l'effet toxique (Schlosser et Bogdanffy, 1999). Le terme *mode d'action* (MA) est plus général et désigne le type de réaction qui survient chez le sujet exposé, ou encore les composantes essentielles du mécanisme qui a produit la réaction biologique observée (Borgert *et al.*, 2004).

Les applications potentielles de cette information mécanistique sont nombreuses et débordent le cadre du présent rapport. Notons cependant qu'à long terme, cette information pourrait aider à résoudre certains des problèmes décrits dans ce chapitre ainsi que de nouvelles questions comme celles des réactions propres au sexe ou au stade de la vie, ou encore les répercussions des phénomènes épigénétiques⁵³.

2.5.6 Effets endocriniens possibles des produits chimiques présents dans l'environnement

Des expériences sur des animaux ont permis de démontrer que certains produits chimiques, y compris des ingrédients actifs de pesticides, ont une activité semblable à celle d'hormones et ont des effets nocifs sur l'homéostasie endocrinienne (Andersen *et al.*, 2002; Gray *et al.*, 2001; Grunfeld et Bonefeld-Jorgensen, 2004; Gutendorf et Westendorf, 2001; Hodges *et al.*, 2000; Kelce *et al.*, 1995, 1997; McLachlan *et al.*, 2006; Ramamoorthy *et al.*, 1997a, 1997b; Sharara *et al.*, 1998; Soto *et al.*, 1994; Wade *et al.*, 1997). De fait, l'incidence accrue d'anomalies de développement et de plusieurs maladies hormonales a contribué à une prise de conscience de ce que des contaminants présents dans l'environnement peuvent nuire à la santé humaine en perturbant les fonctions endocriniennes (voir Damstra, 2003; Daston *et al.*, 2003; Foster *et al.*, 2004; McLachlan *et al.*, 2006; Phillips et Tanphaichitr, 2008). Par exemple, des rapports sur des anomalies de développement de l'appareil reproducteur mâle (Chilvers, 1992; Chilvers *et al.*, 1984), l'augmentation des taux de cancer des testicules chez les jeunes hommes (Skakkebaek *et al.*, 2001), la diminution du nombre de spermatozoïdes (Carlsen *et al.*, 1992) (cela fait l'objet de débats) et la baisse de la qualité du sperme partout dans le monde (Almagor *et al.*, 2003; Auger *et al.*, 1995; Bendvold, 1989; Feki *et al.*, 2009; Irvine *et al.*, 1996; Jorgensen *et al.*, 2002; Shine *et al.*, 2008; Younglai *et al.*, 1998)⁵⁴, de même que l'incidence accrue du cancer du sein chez la femme (Bray *et al.*, 2004; Marshall, 2011; Parkin *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2009), ajoutent aux inquiétudes que l'exposition à des contaminants présents dans l'environnement puisse nuire à la santé humaine.

Les contaminants présents dans l'environnement pourraient aussi intervenir dans d'autres maladies liées au système hormonal, dont l'hypothyroïdie, le diabète, l'obésité, le trouble déficitaire de l'attention et le syndrome hypercinétique,

53 L'épigénétique est l'étude des changements phénotypiques héréditaires dus à des mécanismes autres que des modifications de la séquence d'ADN.

54 Il faut toutefois noter que certaines études n'ont trouvé aucune différence dans la qualité du sperme (Andolz *et al.*, 1999; Larsen *et al.*, 1998; Paulsen *et al.*, 1996).

l'endométriase et la polykystose ovarienne. Ces produits chimiques pourraient donc jouer un rôle dans les modifications observées de la santé humaine (Bourguignon et Parent, 2010; Foster *et al.*, 2004; Grun et Blumberg, 2009; Hotchkiss *et al.*, 2008; McLachlan *et al.*, 2006).

Les exemples ci-dessus montrent l'existence possible de nombreuses voies par lesquelles des produits chimiques présents dans l'environnement (et notamment des pesticides) peuvent affecter l'homéostasie endocrinienne d'une manière susceptible d'avoir des effets importants sur le développement de l'organisme, sa capacité de reproduction et la santé générale à l'âge adulte. Alors que le domaine de la toxicologie endocrinienne continue d'évoluer, on ne peut éviter un débat sur l'importance et la pertinence de certaines observations. C'est pour cette raison que des tests du potentiel perturbateur endocrinien des ingrédients actifs de pesticides ont commencé à faire leur apparition dans les exigences d'homologation de certaines autorités (voir les détails au chapitre 4)⁵⁵. Même si l'on ne sait pas bien comment les tests élaborés suite à ces initiatives seront utilisés dans le processus canadien d'homologation, il vaut la peine de mentionner que, dans le cadre de sa participation aux travaux de l'OCDE, l'ARLA joue effectivement un rôle dans l'élaboration des lignes directrices qui en découlent. Malgré ces nouvelles initiatives, l'étendue des fonctions physiologiques régulées par le système endocrinien, de même que les caractéristiques propres des signaux hormonaux, compliquent l'élaboration de stratégies d'évaluation préalable et de test. Plus précisément, le système endocrinien répond à des signaux changeants du milieu et assure l'homéostasie d'un organisme par l'action de signaux hormonaux sur la croissance, le neurodéveloppement, la satiété, la digestion et le métabolisme, la lactation, le stress (réaction de lutte ou de fuite) et la reproduction. À long terme, avec les progrès de la recherche en toxicologie endocrinienne et la découverte de nouveaux points limites et de voies de signalisation où interviennent des récepteurs, la pertinence de chaque réaction devra être évaluée avant que l'on envisage son inclusion dans de futures batteries de tests.

55 Le Congrès des États-Unis a modifié les lois intitulées *Food Quality Protection Act of 1996* et *Safe Drinking Water Act* (de 1974) afin d'inclure des exigences de tests d'œstrogénicité et d'autre activité hormonale (Gouvernement des États-Unis, 1974, 1996a, 1996b). Suite à ces mesures législatives, l'EPA a mis au point un programme progressif de dépistage et de tests des perturbateurs endocriniens (plus précisément ceux qui affectent les systèmes des œstrogènes, des androgènes et des hormones thyroïdiennes) (EPA, 2009a). De la même manière, l'OCDE a mis au point le test utéro-trophique et le test de Hershberger, et a ajouté sa ligne directrice n° 407 à la liste des tests recommandés (OCDE, 2008b). De plus, la nouvelle législation de l'Union européenne concernant les produits phytopharmaceutiques exige que des critères formels d'identification des perturbateurs endocriniens soient définis au plus tard en 2010 (UE, 2009b).

2.5.7 Valeur des analyses rétrospectives des stratégies de tests actuelles

Le système de tests de toxicité actuellement utilisé pour l'évaluation de produits chimiques est en place depuis plusieurs décennies, et des centaines de produits ont été évalués dans le cadre de lignes directrices définissant des tests normalisés. Nous disposons donc d'une riche base de données de toxicité qui permet de faire des analyses rétrospectives. Ces analyses jouent un rôle important pour appuyer des changements quant aux données exigées, des modifications à la conception d'études et des améliorations aux modèles prédictifs.

Un certain nombre d'analyses rétrospectives de diverses études de toxicité menées sur des animaux ont été publiées récemment. Ces analyses portent notamment sur les questions suivantes : la durée des études de toxicité qui permettent une évaluation des risques chroniques (Dellarco *et al.*, 2010b); le besoin d'un nouveau type de tests pour évaluer la toxicité prénatale (Janer *et al.*, 2008); l'information supplémentaire obtenue grâce au test biologique du cancer chez la souris (Billington *et al.*, 2010); la contribution de la génération F2 dans les études sur la reproduction des rats (Janer *et al.*, 2007a, 2007b; Piersma *et al.*, 2011). Malgré des différences d'interprétation — qui peuvent s'expliquer par des différences dans les sources de données, les critères d'évaluation ou les produits chimiques étudiés —, les résultats de ces études mettent en lumière le besoin d'analyses rétrospectives régulières des stratégies de tests actuelles, afin d'évaluer leur pertinence et d'assurer que l'on tienne compte dans l'avenir des leçons apprises. Ces résultats illustrent en outre l'importance de référentiels complets pour le stockage et l'extraction de données antérieures.

D'autre part, l'Institut de la santé et des sciences de l'environnement de l'Institut international des sciences de la vie (ILSI-HESI) a mis sur pied en 2000 un comité technique sur l'évaluation de l'innocuité des produits chimiques à usage agricole. Le rôle de ce comité technique était de concevoir un schéma à jour de tests des produits chimiques destinés à la protection des récoltes, afin de tenir compte des connaissances actuelles en matière de toxicité et d'exposition (Carmichael *et al.*, 2006). Ce comité a publié une série d'articles dans lesquels il conclut qu'une approche de tests progressifs ou par étapes conviendrait pour les produits chimiques à usage agricole, y compris les ingrédients actifs des pesticides (Barton *et al.*, 2006; Carmichael *et al.*, 2006; Cooper *et al.*, 2006; Doe *et al.*, 2006). Le comité technique a décrit comment une approche par étapes pourrait évoluer par la collecte de données sur les marqueurs moléculaires pronostiques, l'amélioration

de la dosimétrie, la caractérisation des voies de toxicité, la métabonomique et les méthodes fondées sur les systèmes biologiques (Doe *et al.*, 2006). Il a mis en évidence la manière dont les méthodes de la toxicologie informatisée pourraient contribuer à la conception d'études en prédisant les effets nocifs potentiels. Ainsi, dans l'approche par étapes préconisée par le comité technique, les tests *in vivo* porteraient sur les points limites pertinents. Doe *et al.* (2006) ont en outre fait remarquer que des entreprises font déjà certains tests d'évaluation préalable avant de s'engager dans un coûteux programme de mise au point d'un nouveau produit chimique, afin d'augmenter la probabilité que le produit soit couronné de succès. La stratégie par étapes préconisée par le comité technique de l'ILSI-HESI sur l'évaluation de l'innocuité des produits chimiques à usage agricole pourrait donc constituer une transition pragmatique entre une batterie universelle de tests *in vivo* et des évaluations fondées sur une connaissance des mécanismes chimiques et biologiques en cause.

2.5.8 Résumé du système actuel de réglementation

Les exigences actuelles de test des ingrédients actifs des pesticides imposent une importante batterie de tests conçus pour produire des données sur les effets nocifs potentiels, et ce pour une grande variété de points limites, chez différentes espèces, pour diverses durées d'exposition, ainsi que pour des stades et processus vitaux cruciaux. Les données de ces tests servent à déterminer les effets nocifs potentiels et à définir des relations dose-effet qui sont combinées avec des estimations d'exposition (résultant de modèles ou de mesures), afin d'obtenir une évaluation des risques dans le cas de divers scénarios d'utilisation.

Depuis plusieurs décennies, les tests des ingrédients actifs des pesticides (notamment des produits chimiques à usage agricole) sont approfondis, répondent aux besoins des gestionnaires des risques et contribuent de manière significative à notre compréhension de la toxicologie de ces produits. Par contre, ces tests sont coûteux, prennent du temps et ne permettent pas d'évaluer adéquatement le grand nombre de produits chimiques pour lesquels les données sont limitées ou inexistantes. De plus, on connaît mal la pertinence pour la santé humaine des données fournies par des tests menés sur des animaux qui reçoivent de fortes doses de produits, et ces tests ne permettent pas de comprendre les mécanismes qui sous-tendent les effets nocifs observés. Même si la méthode actuelle parvient à définir le danger, l'information obtenue est généralement propre à une espèce et peut ne pas être utilement extrapolée à d'autres espèces, à d'autres stades de la vie ou à d'autres populations vulnérables.

De nos jours, plusieurs nouvelles directives et initiatives en matière de tests de toxicité reflètent une demande accrue d'information sur la toxicité des produits chimiques pour lesquels on dispose de peu de données⁵⁶. Étant donné le grand nombre de ces produits chimiques (y compris des produits de formulation de pesticides et des produits chimiques industriels) à évaluer, il ne sera pas pratique de continuer à se fier à une batterie de nombreux tests toxicologiques *in vivo* standard qui utilisent beaucoup d'animaux, qui coûtent cher et qui ne sont pas nécessairement de bons prédicteurs de toxicité chez l'être humain.

Les problèmes inhérents à l'approche actuelle sont donc de deux ordres : il faut combler le manque de données de toxicité pour la grande majorité des produits chimiques industriels (dont des produits de formulation de pesticides); les décisions doivent être prises sur la base des meilleures connaissances scientifiques disponibles⁵⁷. Il faut donc de nouvelles approches qui soient davantage prédictives, plus fiables, plus rapides, moins coûteuses, et qui de plus fournissent de l'information sur les mécanismes qui sous-tendent la toxicité d'une substance en vue d'éclairer une évaluation des risques pour la santé humaine.

2.6 APPROCHES INTÉGRÉES EN MATIÈRE D'ESSAIS ET D'ÉVALUATION

Plus de 30 ans d'expérience nous ont appris à vivre avec les incertitudes (éléments inconnus, non identifiés ou non caractérisés) de l'approche *in vivo* actuelle des tests de toxicité. Toute autre méthode présentera aussi des incertitudes, et il sera important de caractériser la nature de ces incertitudes et de déterminer de manière objective si elles sont plus ou moins acceptables que celles des tests destinés à être ainsi remplacés.

Le comité d'experts prévoit que, peu importe les stratégies adoptées, les incertitudes feront toujours partie des tests de toxicité, du moins dans un avenir prévisible. Le défi à relever sera d'identifier ces incertitudes et d'élaborer des stratégies fondées sur la science pour s'attaquer à ce problème. Il faudra pour cela une vision à long terme et des objectifs à court terme. L'amélioration progressive des tests de toxicité devra être fondée sur les progrès de la science, et en particulier sur les nouvelles connaissances en biologie.

56 Mentionnons par exemple le REACH de l'Union européenne, le programme de dépistage des perturbateurs endocriniens aux États-Unis et le Plan canadien de gestion des produits chimiques.

57 Il est à noter qu'il pourrait ne pas être possible d'atteindre ces deux objectifs avec une seule stratégie. Une méthode permettant de tester un grand nombre de produits chimiques peut ne pas être plus précise dans le cas des produits pour lesquels beaucoup de données sont disponibles.

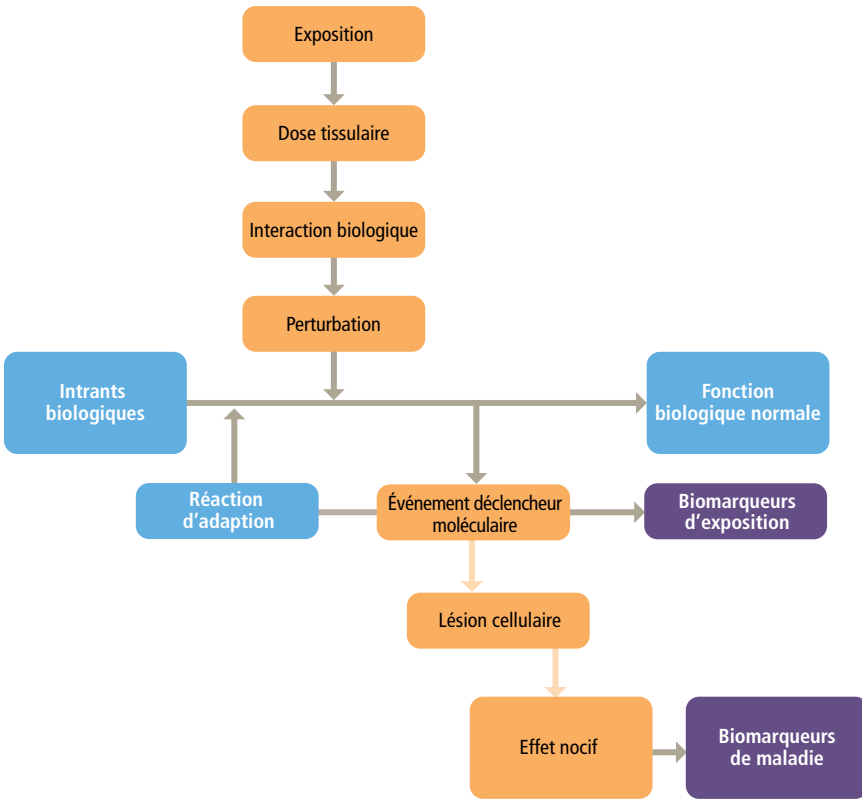
La science de la toxicologie a évolué rapidement depuis l'introduction de la batterie de tests actuels sur les animaux, et des techniques entièrement nouvelles en cours de développement pourront peut-être remplacer quelques anciennes méthodes. On assiste à des efforts de réévaluation du système actuel de tests *in vivo* sur des animaux, ainsi que de conception de nouvelles approches donnant des évaluations d'innocuité meilleures et plus efficaces, capables de mieux répondre aux besoins de l'évaluation et de la gestion des risques (voir p. ex. Carmichael *et al.*, 2006; NRC, 2006b, 2007).

Grâce aux progrès réalisés en sciences de l'information, en biologie (tant moléculaire que cellulaire et des systèmes), ainsi que dans des tests fiables de criblage à haut débit mis au point dans le domaine de la recherche pharmaceutique, la toxicologie est en passe de devenir une science capable de déterminer avec efficacité les voies biologiques par lesquelles des produits chimiques peuvent avoir des effets nocifs sur la santé. Cela aidera à évaluer davantage de substances et à mieux comprendre les propriétés toxicologiques intrinsèques de divers produits. En plus de son application à des produits chimiques pris isolément, la nouvelle toxicologie permettra d'évaluer les effets de combinaisons de substances et procurera de nouveaux moyens de caractériser les expositions à ces substances. Le Conseil national de recherche des États-Unis (NRC) a fait la promotion de cette transformation dans son rapport intitulé *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy* (NRC, 2007).

Le rapport de 2007 du NRC décrit une situation future dans laquelle tous les tests de toxicité exigés pour une évaluation des risques seraient effectués *in vitro* et feraient appel à des protocoles conçus pour tester jusqu'à quel point un produit chimique (ou un mélange de produits chimiques) pourrait causer des perturbations biologiquement significatives de « voies de toxicité »⁵⁸ majeures (voir la figure 2.4) (NRC, 2007).

La mise au point de tests fondés sur la perturbation de voies de toxicité majeures exige au préalable une connaissance approfondie de la physiologie humaine. Une telle connaissance permettrait d'extrapoler à l'échelle de l'organisme les réactions cellulaires. Nous n'avons pas encore atteint ce niveau de compréhension de la biologie

58 Le comité responsable du rapport de 2007 du NRC intitulé *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy* a défini une « voie de toxicité » comme une voie de réaction cellulaire qui, si elle est suffisamment perturbée, est susceptible de produire des effets nocifs sur la santé (NRC, 2007).



(Reproduit, traduit et adapté de Andersen, 2005, avec l'autorisation d'Elsevier)*

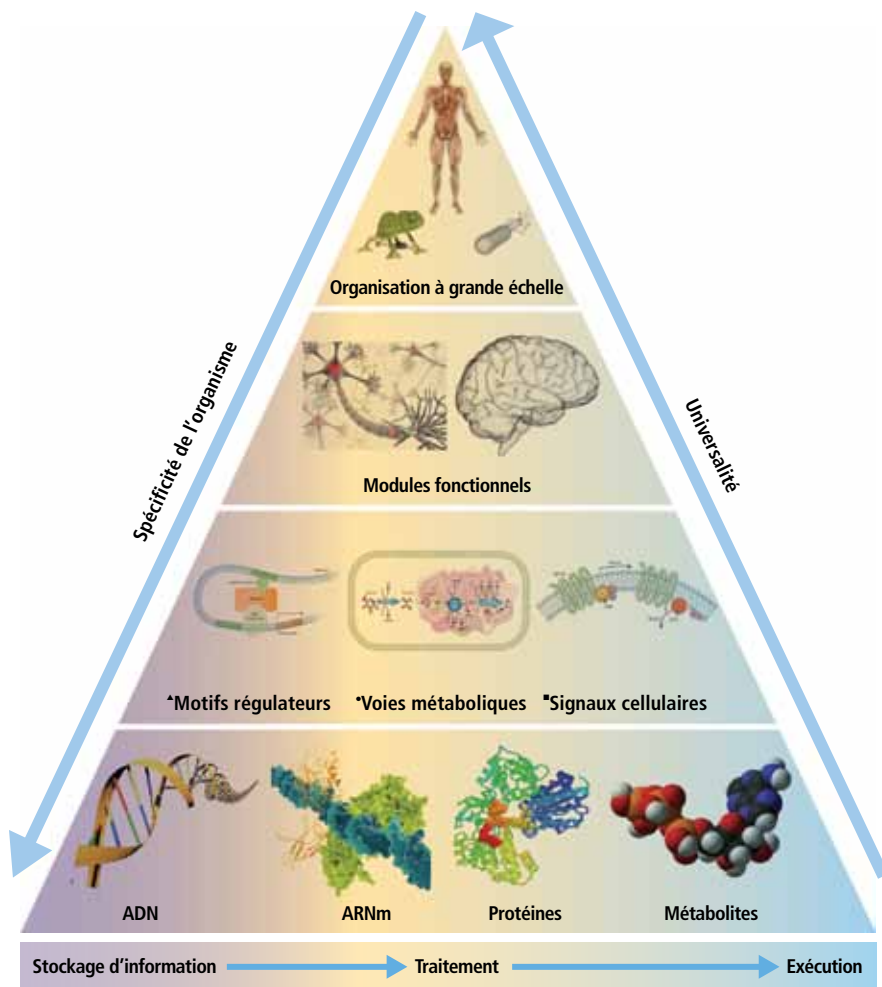
Figure 2.4

L'exposition à des produits chimiques peut entraîner des perturbations des voies cellulaires

Lorsque l'ampleur de ces perturbations dépasse la capacité d'adaptation visant à rétablir l'homéostasie biologique, des effets nocifs font (peuvent faire) leur apparition.

*Reproduit, traduit et adapté de Andersen, M.E., J.E. Dennison, R.S. Thomas et R.B. Conolly, « New directions in incidence–dose modeling », *Trends in Biotechnology*, vol. 23, n° 3, 2005, p. 122-127, avec l'autorisation d'Elsevier.

humaine, mais des progrès considérables sont accomplis dans le domaine nouveau de la biologie des systèmes (voir la figure 2.5). Alors que le NRC préconise une compréhension des perturbations des voies qui contribuent à des effets nocifs sur la santé, c'est la biologie des systèmes qui fournira le moyen de connaître ces effets par extrapolation à partir de perturbations cellulaires.



(Reproduit, traduit et adapté avec l'autorisation de l'AAAS)*

Figure 2.5

La biologie des systèmes intègre des données de tous les niveaux d'organisation biologique

La biologie des systèmes est l'étude itérative et intégrée des systèmes biologiques à tous les niveaux de la complexité biologique, de la molécule jusqu'à l'organisme. Elle cherche à situer chaque composante en fonction de son rôle dans l'organisme entier. Le concept de biologie des systèmes n'est évidemment pas nouveau en soi, mais les progrès récents de la biologie moléculaire et de l'informatique fournissent la capacité technologique qui rend possible une compréhension à l'échelle des systèmes.

*Reproduit, traduit et adapté de Oltvai, Z. N., et A.L. Barabasi, « Systems biology. Life's complexity pyramid », *Science*, vol. 298, n° 5594, 2002, p. 763-764, avec l'autorisation de l'AAAS.

▲ 2010 © Nature Education. Tous droits réservés.

● 2002 © Nature Education. Tous droits réservés.

■ © Nature Publishing Group. Li, J. et al. The Molecule Page database. *Nature*, vol. 420, 2002, p. 716-717, doi : 10.1038/nature01307. Tous droits réservés.

Il est important de noter que la vision des tests de toxicité mise de l'avant dans le rapport de 2007 du NRC prendra de nombreuses années à se matérialiser. Il y a beaucoup de travail à faire pour s'attaquer aux limites scientifiques d'une approche combinée *in vitro-in silicio*, et des changements conceptuels fondamentaux pourraient devoir être apportés au système d'évaluation des risques pour que les données produites par ces tests soient utiles dans un contexte de réglementation. Dans l'intervalle, le comité croit que les tests de toxicité peuvent être améliorés sous de nombreux aspects par l'inclusion de nouvelles méthodes (y compris des études *in vivo*, *in vitro* et *in silicio*) dans le système actuel de réglementation. C'est sur de telles améliorations que le comité a choisi de concentrer son attention.

Les prochains chapitres visent à présenter une approche intégrée des tests de toxicité qui pourrait aider à réaliser la transition entre un système rigide, principalement fondé sur des études *in vivo*, et un système capable de s'adapter à de nouvelles avancées scientifiques et d'en tirer parti. Cette approche permettrait aux organismes de réglementation de passer progressivement d'une simple utilisation de listes de vérification à une évaluation des risques fondée sur toutes les connaissances disponibles à propos d'un produit chimique. Elle permettrait aussi d'intégrer les données épidémiologiques postérieures à la mise en marché d'un produit dans l'étude préliminaire de substances ayant une structure semblable, donnant ainsi aux organismes de réglementation la faculté d'exploiter les données de surveillance des populations d'une manière impossible jusqu'à maintenant.

3

Outils et sources de données associés à des stratégies de tests intégrés

- **Introduction aux approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation**
- **L'état des connaissances scientifiques en matière de nouvelles méthodes de test**
- **L'état des connaissances scientifiques en matière de nouveaux outils de test et de sources de données**
- **Défis scientifiques et occasions de recherche**
- **Transition vers l'avenir**

3 Outils et sources de données associés à des stratégies de tests intégrés

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?

LISTE DE TERMES CLÉS*

Approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (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. L'abréviation IATA correspond à *Integrated Approaches to Testing and Assessment*.

Biodisponibilité

Degré d'absorption d'une dose externe dans la circulation systémique d'un organisme. La biodisponibilité varie selon la voie d'exposition. À titre d'exemple, on suppose qu'elle est totale dans le cas d'une administration par voie intraveineuse alors qu'elle diminue lorsque l'exposition se fait par d'autres voies (p. ex. orale, topique, etc.).

Criblage à haut débit (HTS)

Méthode qui fait appel à des outils automatisés pour faciliter l'exécution rapide de centaines de milliers de tests par jour, afin de déterminer quels produits chimiques doivent faire l'objet de tests subséquentes. L'abréviation HTS correspond à *High-Throughput Screening*.

Domaine d'application

Espace physico-chimique, structural ou biologique et information qui ont servi à élaborer un modèle de R(Q)SA, et pour lesquels ce modèle donne des prédictions avec un degré donné de fiabilité (Netzeva *et al.*, 2005).

Écotoxicologie

Toxicologie appliquée à l'ensemble des organismes vivants, notamment les effets sur les écosystèmes, les communautés et les populations.

Énantiomères

Stereo-isomères qui ne sont pas l'image l'un de l'autre dans un miroir.

suite à la page suivante

* Termes clés employés par le comité dans tout le rapport. D'autres termes sont énumérés dans le glossaire technique de l'appendice A.

LISTE DE TERMES CLÉS *(suite)*

Fondée sur des hypothèses

Se dit d'une approche scientifique dans laquelle on définit d'abord les principales composantes qui caractérisent les points limites étudiés. Dans le contexte des tests de toxicité, une approche fondée sur des hypothèses consiste à examiner dans un premier temps le produit chimique étudié pour en déterminer les caractéristiques structurales qui lui donnent un potentiel toxicologique. Les étapes subséquentes ont pour effet de restreindre l'étude à des points limites de toxicité spécifiques, à partir d'une connaissance des mécanismes d'interaction entre le produit chimique et le système biologique. Une approche scientifique qui n'est pas fondée sur des hypothèses est qualifiée de descriptive.

Génotoxicité

Capacité d'une substance de causer des dommages au matériel génétique.

Informatique

Domaine interdisciplinaire qui étudie l'analyse, la collecte, la classification, la numérisation, le traitement, le stockage et l'extraction de données. Des sous-disciplines de l'informatique portent sur des données biologiques (bio-informatique) et chimiques (chimio-informatique).

Interactome

Ensemble des interactions entre les constituants biologiques d'un système.

Lignée cellulaire

Ensemble de cellules (humaines, animales ou végétales) d'un même type qui ont été adaptées pour se multiplier continuellement en laboratoire et qui servent à la recherche.

Macromolécule

Molécule grosse et complexe. En biochimie, les macromolécules comprennent notamment les acides nucléiques (ARN et ADN), les protéines, les polysaccharides, ainsi que des substances non polymériques de grande masse moléculaire.

Mécanisme d'action

Suite complète d'événements moléculaires, depuis l'exposition jusqu'à la manifestation de la conséquence toxicologique. Le mécanisme d'action suppose une compréhension plus détaillée des relations de cause à effet conduisant à une issue nocive. Ne pas confondre avec mode d'action⁵⁹.

Mode d'action (MA)

Séquence des principaux événements cellulaires et biochimiques (paramètres mesurables), qui commence par l'interaction d'une substance avec la cellule cible et qui, par des modifications fonctionnelles et anatomiques, résulte en un cancer ou d'autres effets nocifs sur la santé (Seed *et al.*, 2005). Ne pas confondre avec *mécanisme d'action*.

suite à la page suivante

⁵⁹ Il existe de nombreuses définitions des termes *mode d'action* et *mécanisme d'action*. Le comité a adopté les définitions de Seed *et al.*, 2005.

LISTE DE TERMES CLÉS *(suite)***Modélisation par extrapolation d'une forte à une faible dose**

Processus qui consiste à prédire les risques liés à une faible exposition, pour les êtres humains et les animaux, à partir des données sur une exposition importante obtenues à l'aide d'animaux de laboratoire.

-omique

Suffixe de domaines de la biologie qui étudient des ensembles, eux-mêmes désignés par un nom ayant un suffixe en -ome. Par exemple, la génomique est l'étude du génome, qui est l'ensemble des gènes d'un système biologique, et la protéomique est l'étude du protéome, qui est l'ensemble des protéines d'un système biologique. L'application des technologies de la génomique (y compris le criblage à haut débit) au domaine de la toxicologie s'appelle la toxicogénomique.

Perturbation

Modification d'un système biologique en réaction à l'exposition à une substance donnée.

Pharmacocinétique

Étude du processus par lequel une substance est absorbée, distribuée, métabolisée et excrétée par un système biologique. La pharmacocinétique permet d'établir des relations quantitatives entre dose, concentration et temps.

Prédictivité

Capacité pronostique d'un test, définie par sa pertinence et sa fiabilité comme outil de prédiction d'une issue chez l'être humain.

Propriétés physico-chimiques

Caractéristiques physiques et chimiques d'une substance.

Réaction d'adaptation

Ensemble des modifications (généralement suite à une exposition) qui permettent un retour à l'état normal (homéostatique) sans perturbation irréversible du système dans son ensemble.

Réaction nocive

Ensemble des modifications qui se traduisent par une altération de la capacité fonctionnelle d'un organisme. Une réaction nocive est souvent due à une nuisance biologique ou chimique qui dépasse la capacité d'adaptation et qui ne permet donc pas un retour à l'état homéostatique. Elle peut affecter la morphologie, le développement, la longévité ou la croissance de l'organisme. Même si elle est plus difficile à définir à l'échelle moléculaire, une réaction nocive peut consister en une altération de l'expression de gènes, de la synthèse de protéines ou de la régulation du cycle cellulaire.

Relation dose-effet

Relation entre la quantité de substance à laquelle un organisme est exposé (la dose) et l'ampleur de la réaction observée.

suite à la page suivante

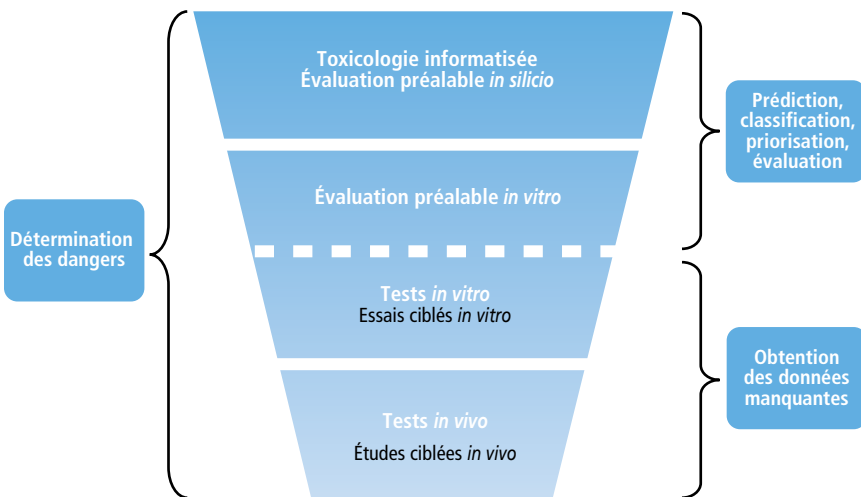
LISTE DE TERMES CLÉS (suite)	
Relation (quantitative) structure-activité (R(Q)SA)	Relation mathématique (quantitative) entre, d'une part, la structure chimique et les propriétés physico-chimiques d'une substance et, d'autre part, un processus bien défini tel qu'une activité ou une réaction biologique.
Test (test biologique)	Forme d'expérience scientifique. Processus expérimental visant à déterminer les effets d'une substance sur un système biologique.
Test de toxicité	Méthode expérimentale conçue pour produire des données de toxicité précises sur une substance, afin d'en caractériser les propriétés toxicologiques intrinsèques.
Voie biochimique	Suite de réactions, généralement catalysées par des enzymes, associée à un événement physiologique donné dans un organisme vivant.
Voie d'effets nocifs (VEN)	Suite d'événements qui lient à un résultat <i>in vivo</i> donné un événement déclencheur moléculaire dû à la structure d'un produit chimique.
Voie de toxicité	Voie de réaction cellulaire qui, si elle est suffisamment perturbée, est susceptible de produire des effets nocifs sur la santé (NRC, 2007).

3.1 INTRODUCTION AUX APPROCHES INTÉGRÉES EN MATIÈRE D'ESSAIS ET D'ÉVALUATION

Les approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (IATA) constituent une stratégie fondée sur des hypothèses qui inclut d'une manière transparente et scientifiquement crédible de nouvelles avancées scientifiques dans le système actuel de tests de toxicité. Fonctionnant par étapes, les IATA cherchent à exploiter toutes les données disponibles sur un produit chimique avant de lancer une batterie de tests de toxicité, afin de concentrer les tests sur les points limites pertinents qui sont source de préoccupation (voir la figure 3.1). Les IATA mettent donc l'accent sur l'utilisation de ressources limitées pour tester les produits et les points limites les plus préoccupants du point de vue de la santé humaine et de l'environnement. Dans certains cas, cela consiste à déterminer les points limites de toxicité qui sont source de préoccupation et de faire porter des tests *in vivo* sur ces points limites en particulier. Dans d'autres cas, des étapes précédentes peuvent avoir fourni une information adéquate, diminuant d'autant le besoin de tests *in vivo* (Combes *et al.*, 2003). Il est à noter toutefois que, même s'il y a des ressemblances entre les IATA et les stratégies de tests intégrés (ITS), elles constituent des approches distinctes (voir l'encadré 3.1).

Encadré 3.1 IATA et ITS

Autant les approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (IATA) que les stratégies de tests intégrés (ITS) visent à réaliser de manière pragmatique la transition entre une batterie universelle de tests *in vivo* et des évaluations fondées sur une connaissance des mécanismes chimiques et biologiques en cause. Les IATA et les ITS sont toutefois fondamentalement différentes. Les IATA adoptent une approche par étapes dans laquelle une substance qui ne satisfait pas aux exigences en matière de structure ou de toxicité lors d'une étape donnée est exclue des tests effectués aux étapes subséquentes, alors que les ITS constituent un système de collecte de données et de tests (Jaworska et Hoffmann, 2010).



(Reproduit, traduit et adapté de Dellarco, Henry *et al.*, 2010, avec l'autorisation du Groupe Taylor & Francis)*

Figure 3.1

L'approche IATA

Les IATA visent à mettre l'accent sur les points limites qui sont source de préoccupation. Pour ce faire, on exploite les connaissances disponibles de manière à orienter la recherche sur les questions qui ne peuvent pas être résolues à l'aide des connaissances actuelles.

*Reproduit, traduit et adapté de Dellarco, V., T. Henry, P. Sayre *et al.* « Meeting the Common Needs of a More Effective and Efficient Testing and Assessment Paradigm for Chemical Risk Management », *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 2010, Taylor & Francis, avec l'autorisation de l'éditeur (Groupe Taylor & Francis, <http://www.informaworld.com>).

Les IATA font appel à divers outils et techniques afin de concentrer les tests sur les produits et les points limites les plus préoccupants. Cela exige un vaste ensemble de données (toxicologiques et physico-chimiques) ainsi qu'un moyen systématique et scientifiquement solide de les évaluer afin d'atteindre les objectifs suivants :

- adopter une approche hiérarchique, intelligente et fondée sur les risques, plutôt que de se fier à une liste de tests fondée sur les dangers;
- faciliter une prise en considération adéquate de l'exposition comme composante importante de l'évaluation des risques;
- exploiter les méthodes les plus à jour, d'une manière transparente et scientifiquement défendable;
- utiliser les meilleures données disponibles provenant de différentes sources;
- diminuer l'incertitude par une connaissance des interactions biologiques;
- permettre une évaluation plus rapide d'un plus grand nombre de substances pour une plus grande variété de points limites potentiels;
- adopter une approche par étapes afin de classer les produits chimiques et de donner la priorité à ceux qui présentent le plus de risques.

La force des IATA réside dans l'étendue de l'information utilisée pour connaître le profil toxicologique d'un produit chimique. Cette connaissance intervient ultimement dans une décision de réglementation. Même si les composantes précises peuvent être différentes selon la nature du produit concerné, le domaine de réglementation, les données disponibles et l'utilisation proposée du produit, toute méthode fondée sur les IATA comporte un certain nombre de composantes communes (voir le tableau 3.1 et la figure 3.1).

Comme le montre la figure 3.1, une stratégie d'IATA a une structure hiérarchique. Les évaluations préalables facilitent l'examen rapide d'un grand nombre de substances afin de déterminer celles qui sont préoccupantes. Les étapes suivantes montrent quelles données manquantes doivent être obtenues par des tests ciblés. Les évaluations préalables reposent principalement sur une modélisation *in silicio* à partir des données existantes (si elles sont disponibles) et des données produites par des tests *in vitro* de criblage à haut débit (HTS). Les tests ciblés font appel à des méthodes *in vitro* et *in vivo* afin de fournir les données de toxicité nécessaires pour déterminer les dangers et éclairer une évaluation subséquente des risques. En intégrant ces méthodes, les IATA constituent un système puissant, susceptible de transformer les tests réglementaires de toxicité.

Tableau 3.1

Composantes essentielles d'une stratégie d'IATA conçue pour éclairer une évaluation des risques subséquente

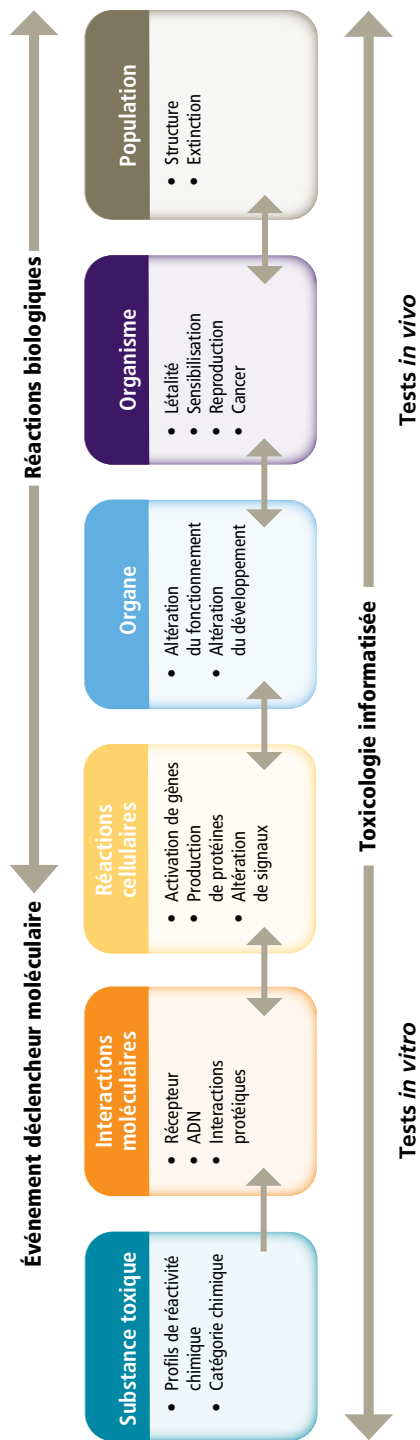
Objectif	Types d'information	Outils et données
Prédire l'exposition (humaine)	<ul style="list-style-type: none"> Évaluation des propriétés physico-chimiques Exposition prévue Biodégradabilité 	<ul style="list-style-type: none"> Toutes les données physico-chimiques disponibles Données sur les utilisations proposées et sur les utilisateurs Données d'exposition disponibles Catégorie chimique Études de surveillance après la commercialisation et études d'exposition humaine pour les agents pertinents
Classer le produit chimique étudié et déterminer la priorité de tests subséquents	<ul style="list-style-type: none"> Toxicité prévue Niveaux estimatifs d'exposition Produits prévus de la décomposition métabolique 	<ul style="list-style-type: none"> Toutes les données disponibles sur les dangers RSA et R(Q)SA Prévisions calculées de toxicité
Évaluer les besoins de données supplémentaires	<ul style="list-style-type: none"> Lacunes dans les données Points limites de toxicité nécessaire pour la prise de décisions relatives aux risques 	<ul style="list-style-type: none"> Lectures croisées Toutes les données de toxicité disponibles Criblage à haut débit Jugement d'experts Modèles de PCPF
Obtenir les données manquantes	<ul style="list-style-type: none"> Données de toxicité pour des points limites d'intérêt précis 	<ul style="list-style-type: none"> Tests <i>in vitro</i>, <i>in silicio</i>, et <i>in vivo</i> ciblés

(Traduit et adapté de Combes et al., 2003)

Le présent chapitre décrit l'état des connaissances scientifiques sur lesquelles se fonde l'élaboration de nouvelles approches des tests de toxicité. Il passe aussi en revue les méthodes les plus à jour qui mettent à profit les données existantes pour présélectionner et prioriser les produits chimiques. Il se termine sur un résumé des défis scientifiques et des occasions de recherche liés à une transition vers une approche plus intégrée en matière d'essais et d'évaluation.

3.2 L'ÉTAT DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES EN MATIÈRE DE NOUVELLES MÉTHODES DE TEST

Un point limite toxicologique décrit le résultat d'une interaction entre les propriétés physico-chimiques d'un agent chimique et la biologie de l'organisme cible (EPA, 2005). Il s'agit d'une observation empirique de *ce qui s'est passé*. Par contre, une méthode fondée sur un mode d'action (MA) ou sur une voie d'effets nocifs (VEN) décrit le fondement physiologique de l'effet toxicologique. Une telle méthode



(Reproduit, traduit et adapté de Ankley et al., 2010, et de EPA, 2010c, avec l'autorisation de John Wiley and Sons)

Figure 3.2
 Une voie d'effets nocifs définit un lien entre l'exposition à une substance toxique et des effets nocifs à l'échelle de la population, par le truchement de niveaux croissants de complexité biologique.

s'intéresse au type de réaction, y compris les principales étapes à franchir au sein de l'organisme cible pour causer la réaction biologique (Borgert *et al.*, 2004). Par conséquent, un MA et une VEN décrivent *comment* les choses se passent⁶⁰.

Un grand nombre de disciplines interviennent dans la compréhension des MA et des VEN. La biologie des systèmes et la toxicologie informatisée se situent au cœur de ce domaine de recherche hautement complexe et interdisciplinaire. Même s'il faudra sans doute attendre de nombreuses années avant de comprendre de manière complète les mécanismes des réactions biologiques qui sous-tendent la plupart des effets toxiques, des travaux en cours visent à atteindre une telle compréhension à l'échelle des systèmes biologiques. Le comité croit que les IATA permettront d'exploiter les progrès à mesure qu'ils sont réalisés et d'enrichir le processus réglementaire.

3.2.1 Voie d'effets nocifs (VEN)

Une VEN peut être définie comme la suite d'événements qui mène à un résultat *in vivo* donné, un événement déclencheur moléculaire dû à la structure d'un produit chimique (voir la figure 3.2). Chaque VEN représente un ensemble de réactions qui caractérisent la cascade des effets biologiques consécutive à un événement déclencheur moléculaire donné (Schultz, 2010)⁶¹. Même si une VEN est souvent décrite dans un premier temps comme un processus linéaire, la quantité de détails et le caractère linéaire de la voie peuvent varier de manière considérable, en particulier dans le cas de points limites qui sont des affections chroniques. Cependant, même si un certain nombre d'étapes biochimiques sont nécessaires pour qu'il y ait une réaction toxique, l'événement déclencheur moléculaire est un préalable obligatoire à toutes les étapes subséquentes (Enoch et Cronin, 2010).

60 Le mécanisme d'action d'un produit chimique décrit la suite complète d'événements moléculaires qui surviennent entre l'exposition et la manifestation du résultat toxicologique. Par contre, un MA décrit les principaux événements de la voie en cause, mais n'exige pas une élucidation complète de la séquence d'événements à l'échelle moléculaire.

61 Dans les premières descriptions des VEN, on les appelait des « voies de toxicité ». Le terme *voie d'effets nocifs* a été adopté après la publication du rapport de 2007 du NRC intitulé *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*, afin de minimiser la confusion possible. La notion de VEN diffère du concept de « voie de toxicité » présenté dans le rapport du NRC (NRC, 2007), qui se situe principalement à l'échelle cellulaire (même s'il fait appel à des connaissances acquises grâce à des études sur des tissus). La VEN inclut de manière plus explicite la progression des événements de l'échelle moléculaire à celle d'une population.

Même s'il a été élaboré pour le domaine de l'écotoxicologie (voir l'encadré 3.2), le concept de VEN décrit la relation entre un événement déclencheur moléculaire et un effet nocif à l'échelle d'un individu ou d'une population. Ce concept est donc directement applicable aux points limites relatifs à la santé humaine (Ankley *et al.*, 2010; Bradbury *et al.*, 2004). Les VEN cherchent à regrouper les produits chimiques en fonction de processus chimiques en amont et de processus biologiques en aval. Elles définissent donc les processus documentés, plausibles et testables par lesquels une perturbation moléculaire due à une substance chimique produit un ou plusieurs effets à l'échelle des constituants cellulaires, des cellules, des tissus, des organes, des organismes entiers et des populations⁶².

Un aspect important de la quantification d'une VEN réside dans le seuil et l'ampleur du lien entre des événements clés de la voie. Mentionnons par exemple le seuil de fixation sur le récepteur des œstrogènes (ER) qui déclenche la synthèse de vitellogénine dans le foie, ainsi que la concentration de vitellogénine dans le sang qui témoigne d'une exposition aux œstrogènes suffisante pour provoquer une conversion des gonades (voir l'encadré 3.3)⁶³. La confiance en une VEN est accrue par une compréhension plus complète de la nature de l'interaction entre le produit chimique et le système biologique en cause, combinée à une connaissance des mécanismes de la réaction biologique.

62 Les VEN sont fondées sur des interactions chimiques à l'échelle moléculaire. Comme les effets nocifs observés *in vivo* sont fonction de la structure chimique de la substance toxique et des résultats de nombreuses réactions biologiques, les VEN sont conçues pour éviter de mêler des données de différents événements déclencheurs moléculaires susceptibles de produire un même résultat *in vivo*.

63 Même si la vitellogénine est une protéine spécifiquement femelle, l'exposition à des œstrogènes exogènes peut déclencher sa synthèse chez des mâles. Par conséquent, la présence de vitellogénine dans le sang peut servir de biomarqueur de la présence d'œstrogènes dans l'environnement.

Encadré 3.2

Voie d'effets nocifs en écotoxicologie et évaluation des risques environnementaux

En plus d'étudier les modifications qui surviennent à l'échelle des constituants cellulaires, des cellules, des tissus, des organes et des organismes, l'écotoxicologie doit aussi s'intéresser aux effets d'une substance toxique à l'échelle de la population qui y est exposée.

Le nombre et la diversité des interactions possibles augmentent considérablement avec le niveau de complexité biologique. Il n'est ni pratique ni même faisable d'utiliser l'approche traditionnelle des tests de toxicité pour étudier les effets nocifs potentiels de tous les produits chimiques sur les écosystèmes. Même si en théorie l'évaluation des risques environnementaux porte sur des millions d'espèces, on utilise en pratique un nombre limité de tests pour étudier les effets d'une substance sur un certain nombre de groupes taxinomiques représentatifs. À cause de cette réalité, il a fallu mettre au point des outils scientifiquement solides et des modèles utilisables pour prédire à partir de données primaires limitées les effets nocifs de produits chimiques.

L'approche des VEN a évolué à partir de cadres conceptuels antérieurs (Ankley *et al.*, 2010; Schultz *et al.*, 2006). Son fondement biologique remonte aux études de McKim *et al.* (1987) sur le mode d'action. Leurs syndromes de toxicité aiguë chez les poissons sont représentés par des effets biochimiques ou physiologiques sélectionnés résultant d'une exposition. Ces syndromes, choisis en tant que réactions clés, ont été mesurés *in vivo* suite à une exposition à des produits chimiques de référence (Bradbury *et al.*, 1990).

L'approche des VEN est décrite comme un cadre structurant qui facilite l'évaluation des risques environnementaux liés à des produits chimiques toxiques (Ankley *et al.*, 2010). En considérant l'ensemble du processus, depuis l'exposition jusqu'aux effets à l'échelle d'une population, les VEN fournissent un moyen pratique d'appliquer à une évaluation des risques divers types d'information écotoxicologique provenant de différents niveaux de complexité biologique.

Encadré 3.3

ÉTUDE DE CAS : VEN et analogues phénoliques des œstrogènes chez les poissons

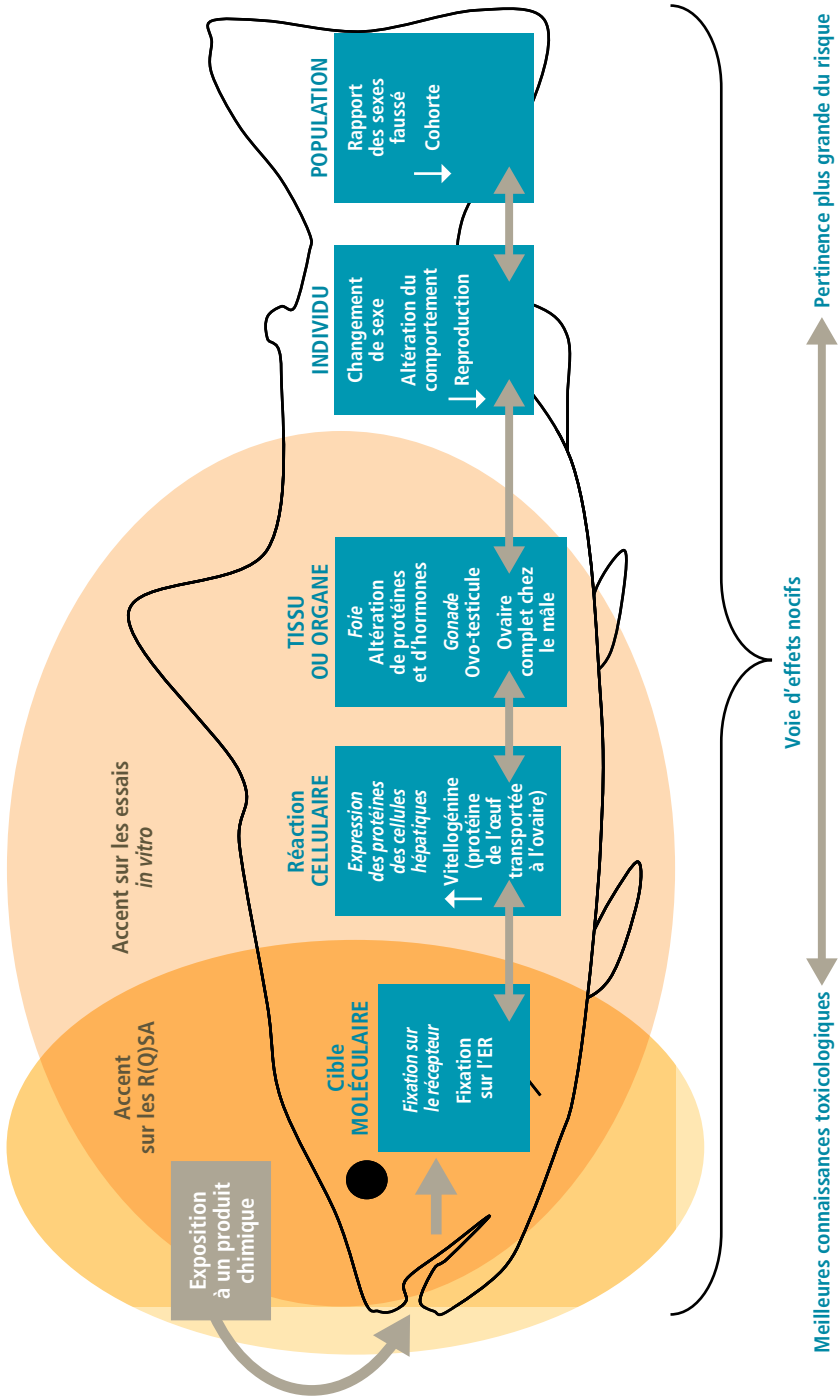
On a établi un lien entre des perturbations endocriniennes et la fixation sur l'ER de produits chimiques présents dans l'environnement, dont des produits chimiques industriels, des phytoestrogènes et des hormones stéroïdiennes (OCDE, 2009j). La diminution de la reproduction des poissons après une exposition à des composés phénoliques constitue un exemple particulièrement bien documenté qui a conduit à la définition d'une VEN (OCDE, 2009j; Schmieder *et al.*, 2004). Cette VEN est illustrée dans la figure 3.3 et peut se résumer comme suit :

- L'événement déclencheur moléculaire est la fixation du produit chimique sur le site A de l'ER.
- Les voies biochimiques affectées sont liées sur le plan hormonal, et les perturbations qui en résultent sont réversibles.
- La conséquence à l'échelle cellulaire est une régulation à la hausse de la transcription du gène qui réagit aux œstrogènes.
- Il y a plusieurs organes cibles, dont le foie et les gonades.
- La réaction biologique aux effets cellulaires est le déclenchement de la synthèse de vitellogénine dans le foie et la transformation du tissu testiculaire en tissu ovarien.
- La réaction de l'organisme aux effets biochimiques, cellulaires et biologiques est la féminisation des poissons mâles.
- L'effet global sur la population de poissons est une diminution de la reproduction.

La diminution de la reproduction consécutive à la fixation de substances chimiques sur l'ER entraîne plusieurs événements mesurables, dont certains sont consignés dans des bases de données suffisamment grandes et variées pour démontrer leur importance dans la VEN. Voici des événements mesurables qui surviennent dans cette VEN :

- fixation d'œstrogènes, mesurée de manière quantitative dans des tests de fixation compétitive à l'aide de 17- β -œstradiol marqué avec du ^3H (Schmieder *et al.*, 2004);
- production de vitellogénine, mesurée par TI-ACP⁶⁴ en temps réel de l'ARNm de la vitellogénine sur une tranche de tissu hépatique de poisson (Schmieder *et al.*, 2004);
- transformation de tissu testiculaire en tissu ovarien, mesurée par morphométrie sur le medaka (poisson du genre *Oryzias*) à partir de coupes histologiques (Ankley et Johnson, 2004; Miller *et al.*, 2007).

64 L'abréviation TI-ACP signifie amplification en chaîne par polymérase avec transcriptase inverse (en anglais RT-PCR pour *reverse transcriptase polymerase chain reaction*). Il s'agit d'une méthode qui combine l'ACP en temps réel et la transcription inverse, afin de mesurer la quantité d'ARNm dans des cellules ou des tissus.



(Reproduit, traduit et adapté avec l'autorisation de la Société américaine de chimie, 2004)

Figure 3.3
VEN montrant le lien entre l'exposition à des analogues phénoliques des œstrogènes et les effets à l'échelle de la population chez les poissons

3.2.2 Approche fondée sur le mode d'action (MA)

Même si l'on a rarement une compréhension complète des mécanismes moléculaires par lesquels une substance produit les effets observés, on dispose de données sur le MA de nombreux produits chimiques (EPA, 2005). Cela est particulièrement vrai dans le cas des composés pour lesquels on possède beaucoup de données, par exemple les pesticides⁶⁵. Dans ce genre de situation, des initiatives des organismes de réglementation permettent d'utiliser des données scientifiquement valables de MA pour éclairer une évaluation des risques (certaines de ces initiatives sont passées en revue dans Dellarco et Baetcke, 2005).

Une analyse de MA détermine jusqu'à quel point des données obtenues sur des animaux sont pertinentes dans le cas de l'être humain. Elle tient également compte de l'influence de l'information recueillie sur les méthodes d'extrapolation de la relation dose-effet et sur les facteurs implicites d'incertitude. Pour toute substance, il peut y avoir plusieurs MA qui touchent divers points limites de toxicité, et pour tout point limite de toxicité, il peut y avoir d'autres MA pertinents. L'approche fondée sur le MA repose sur une connaissance des événements clés d'une voie causale qui conduit à une conséquence toxicologique. Ces événements doivent être attestés par de solides données expérimentales et mécanistiques. De plus, il faut décrire clairement la confiance que l'on peut avoir en l'évaluation, déterminer les données manquantes et présenter les implications de ce qui précède pour une évaluation subséquente des risques (Boobis *et al.*, 2008).

Le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC) a récemment publié des cadres de pertinence qui visent à permettre l'évaluation systématique de données de toxicité pour des points limites (cancers et autres affections) chez l'être humain, et ce d'une manière transparente et scientifiquement crédible (voir l'encadré 3.4) (Boobis *et al.*, 2006, 2008). Ces cadres de données probantes (DP) sont applicables à toutes les situations et constituent une méthode valable de détermination et de clarification des lacunes cruciales dans les données.

65 Il est à noter que le MA d'un pesticide peut être ou non le même que celui de ses effets toxiques.

Encadré 3.4

ÉTUDE DE CAS : Les cadres de pertinence du PISSC

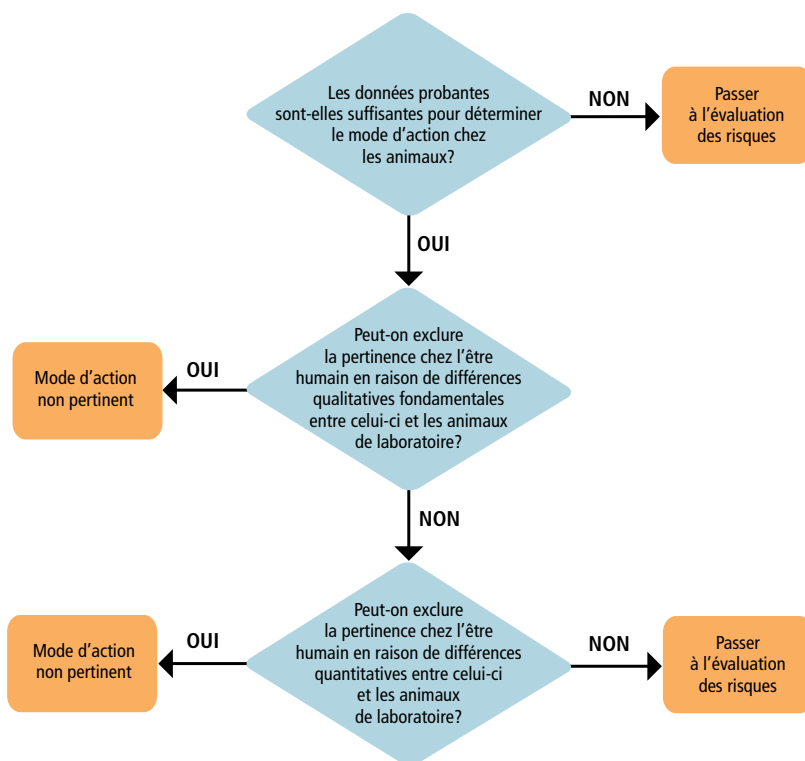
À partir de travaux antérieurs donnant un cadre d'évaluation du MA de la carcinogenèse d'origine chimique (Boobis *et al.*, 2006; Sonich-Mullin *et al.*, 2001), le PISSC a récemment publié un cadre applicable à des points limites autres que des cancers (voir la figure 3.4) (Boobis *et al.*, 2008). Ce cadre met l'accent sur le MA hypothétique, qui comprend les « événements clés » à l'origine de l'effet toxique, déterminés par une méthode semblable à celle des critères de Bradford Hill (Hill, 1965).

La première étape de ce cadre consiste à déterminer un MA chez l'animal de laboratoire. Ce MA décrit la suite des événements qui donne la conséquence toxicologique observée.

Une fois le MA évalué dans un système expérimental, on s'intéresse à sa pertinence pour l'être humain. Quatre questions clés sont abordées :

1. Y a-t-il assez de données probantes pour conclure qu'un MA a été établi chez les animaux?
2. Y a-t-il entre le système expérimental et l'être humain des différences qualitatives fondamentales suffisantes pour que les événements clés ne se produisent probablement pas chez l'être humain?
3. En supposant que les événements clés soient plausibles sur le plan qualitatif, quelles données probantes permettent de conclure à des différences quantitatives, de nature cinétique ou dynamique, qui témoigneraient d'une sensibilité différente chez l'être humain?
4. Jusqu'à quel point ces différences quantitatives affectent-elles le choix des relations dose-effet et des facteurs d'incertitude?

Selon le PISSC, l'utilité du cadre de pertinence pour l'être humain va au-delà de la simple détermination de la pertinence d'un MA établi sur un modèle animal. Il fournit aussi de l'information utile pour la caractérisation des risques. Par exemple, il peut indiquer des facteurs modulateurs dus au sexe, au stade de la vie, à l'âge ou à la génétique, ainsi que la fourchette des doses pour lesquelles les effets sont susceptibles d'apparaître. Ce dernier point met en évidence le besoin d'évaluations effectives de l'exposition dans l'élaboration d'options de gestion des risques. Un certain nombre d'études de cas faisant appel à cette approche ont été publiées (Klaunig *et al.*, 2003; Meek *et al.*, 2003; Seed *et al.*, 2005). De plus, un plan général des travaux à venir pour mettre à jour le cadre de MA de l'OMS a récemment été élaboré sous les auspices du Projet d'harmonisation du PISSC au sein de l'OMS (OMS, 2011).



(Reproduit et traduit de *Critical Reviews in Toxicology*, avec les autorisations requises)*

Figure 3.4

Arbre de décision pour déterminer la pertinence chez l'être humain d'un mode d'action de toxicité observé chez des animaux de laboratoire

On peut également trouver ailleurs des études de cas qui font appel à cette approche (Meek *et al.*, 2003; Seed *et al.*, 2005).

*Reproduit et traduit de Boobis, A.R., J.E. Doe, B. Heinrich-Hirsch, M.E. Meek, S. Munn, M. Ruchirawat *et al.*, « IPCS framework for analyzing the relevance of a noncancer mode of action for humans », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 38, 2008, avec l'autorisation transmise par Copyright Clearance Center, Inc.

Le cadre du PISSC apporte structure, rigueur scientifique et transparence à l'évaluation des données sur un MA. Le cadre de pertinence du PISSC concernant un mode d'action chez l'être humain, de même que les principes de validation d'une R(Q)SA de l'OCDE (OCDE, 2007b), sont des exemples de processus transparents d'évaluation, sur la base de critères scientifiques, des résultats prédits par une approche. L'approche fondée sur le MA est également précieuse

pour l'évaluation de produits chimiques à propos desquels peu de données sont disponibles, en particulier si les données de toxicité existantes sur des produits ayant des propriétés communes permettent de comprendre leur MA.

3.2.3 Mieux comprendre les réactions biologiques : biologie des systèmes et biologie calculatoire

Pour comprendre les principaux mécanismes de réaction qui sous-tendent une conséquence toxicologique et qui constituent donc une VEN et un MA, il faut savoir comment un organisme fonctionne à différents niveaux de complexité biologique et quelles sont les interactions entre ces niveaux. Ces questions concernent plusieurs domaines de recherche :

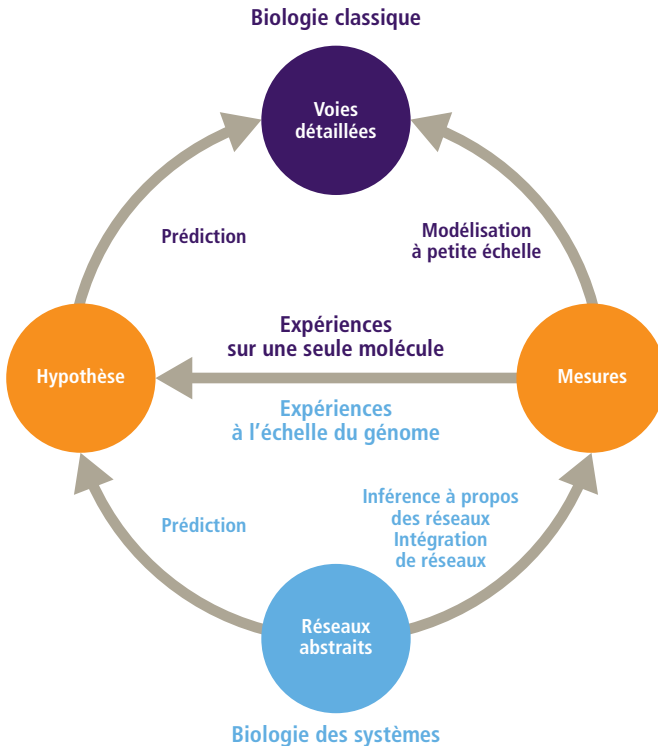
- la pharmacologie, qui étudie les effets des médicaments (ou d'autres composés chimiques) sur les systèmes vivants;
- la physiologie, qui étudie les fonctions et les activités des organes, des appareils et systèmes, ainsi que des organismes entiers;
- la physiopathologie, qui étudie l'effet de perturbations sur les organes, les appareils et systèmes, ainsi que sur les organismes entiers;
- la biologie des systèmes, qui cherche à déterminer les interactions moléculaires et les échanges de signaux à l'intérieur des cellules, à en comprendre les implications, ainsi qu'à établir comment ces interactions se traduisent par les fonctions et les comportements des systèmes biologiques;
- la biologie calculatoire, qui met à profit les progrès de l'informatique, des mathématiques appliquées et des statistiques dans l'étude des systèmes biologiques.

Les domaines de la biologie des systèmes et de la biologie calculatoire sont particulièrement pertinents en toxicologie. Ces domaines de recherche ont pour but de comprendre comment les fonctions normales à l'échelle des appareils et systèmes peuvent être perturbées après l'exposition à un produit chimique, et visent l'élaboration d'outils informatiques pour modéliser et prédire les conséquences toxicologiques.

Biologie des systèmes

Les progrès de la biologie moléculaire ont conduit à une approche de plus en plus réductionniste des sciences de la vie, avec des méthodes de plus en plus sensibles et modulables d'étude des tissus, des cellules et des biomolécules telles que les protéines, l'ARN et l'ADN. Même si cette approche a donné lieu à de nombreuses découvertes importantes, dont le séquençage du génome humain et d'autres génomes, elle ne permet pas de découvrir des propriétés d'ordre supérieur (émergentes) qui représentent l'intégration fonctionnelle des sous-composantes. Le domaine de la biologie des systèmes a fait son apparition au cours des dix dernières années pour franchir cette limite.

La biologie des systèmes est l'étude itérative et intégrée des systèmes biologiques à tous les niveaux de la complexité biologique, depuis la molécule jusqu'à l'organisme. On peut la considérer comme un cadre d'utilisation d'expériences à l'échelle du génome pour prédire des connaissances à partir d'hypothèses (voir la figure 3.5). Un principe central de la biologie des systèmes est qu'il ne suffit pas de simplement cartographier les composantes physiques et les interactions d'un système; il est important de savoir comment l'information circule dans le système en réaction à des perturbations, afin de saisir tant les situations normales que les états perturbés. Les spécialistes de la biologie des systèmes doivent donc forcément intégrer de multiples données de sources divergentes afin de comprendre le fonctionnement du système.



(Reproduit et traduit de l'*Annual Review of Cell and Developmental Biology*, avec les autorisations requises)*

Figure 3.5

Aperçu du processus expérimental en biologie classique (partie supérieure) et en biologie des systèmes (partie inférieure)

*Reproduit et traduit de Chuang, H.Y., M. Hofree et T. Ideker, « A Decade of Systems Biology », *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, vol. 26, 2010, p. 721-744, avec l'autorisation transmise par Copyright Clearance Center, Inc.

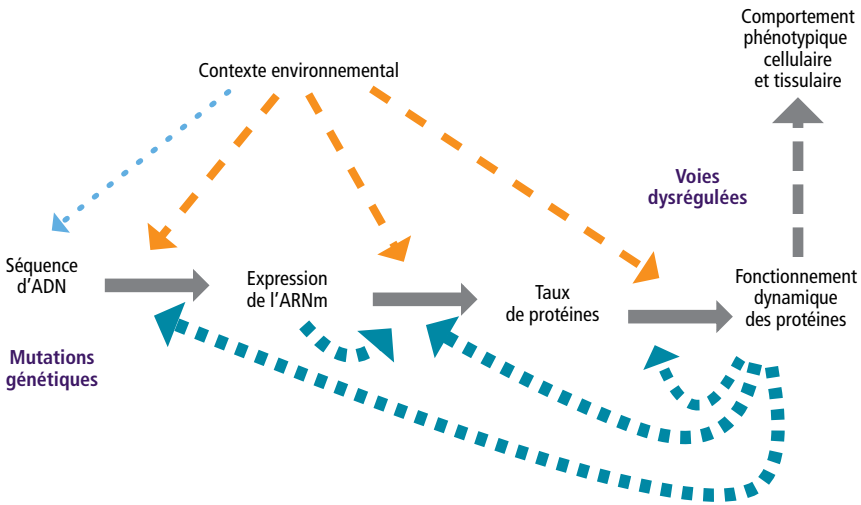
Dans un examen récent des progrès de la biologie des systèmes, Chuang *et al.* (2010) ont décrit le développement rapide de ce domaine, mais ils ont aussi fait remarquer que l'introduction continue de méthodes et de moyens techniques nouveaux ont produit des données plus rapidement qu'elles ne peuvent être assimilées. Ils ont également passé en revue le contenu de publications sur la biologie des systèmes parues de 2001 à 2009. La production de publications a été constante pour certains sujets, par exemple l'analyse de l'expression des gènes et la biologie évolutionniste, alors qu'elle a augmenté dans d'autres, comme la recherche sur le cancer, les cellules souches et la biologie des réseaux. Cette évolution reflète probablement un intérêt accru pour les outils de la biologie des systèmes qui portent sur les aspects les plus complexes des organismes vivants. En utilisant l'exemple des diagnostics moléculaires, Chuang *et al.* (2010) ont montré comment l'utilisation de cartes des voies cellulaires à l'échelle des systèmes permettrait d'intégrer une information en apparence divergente du fait de l'hétérogénéité cellulaire et génétique. De telles analyses n'identifient pas comme marqueurs des gènes ou protéines individuels, mais plutôt des groupes fonctionnellement liés de gènes ou de protéines (marqueurs de voies diagnostiques) dont l'expression globale est représentative de réactions phénotypiques. Dans un autre exemple, l'analyse des voies cellulaires a permis d'explorer les facteurs qui régissent les décisions quant à la spécialisation des cellules souches; dans ce cas, le niveau d'expression d'un réseau de 15 facteurs de transcription (sur environ 1200) était fortement associé à la spécialisation cellulaire. Il faudra d'autres recherches pour comprendre comment divers stimulus internes et externes peuvent modifier l'état du réseau régulateur et ainsi changer la spécialisation cellulaire, mais ce type d'information sera sûrement crucial pour orienter les travaux en ingénierie des tissus et en médecine régénérative. Ultimement, le comité prévoit que la compréhension des états morbides produits par des substances chimiques constituera un apport énorme au domaine de la toxicologie.

Kreeger et Lauffenburger (2010) ont examiné les défis liés à la compréhension des résultats du séquençage génomique et du profilage des produits de la transcription, des protéines et des métabolites des cellules tumorales dans une perspective d'interventions thérapeutiques, qui présente des liens évidents avec des interventions toxicologiques. Les études menées à ce jour ont montré que le phénotype moléculaire des tumeurs tend à contenir des modifications hétérogènes touchant des douzaines de gènes différents (TCGA, 2008; Jones *et al.*, 2008; Wood *et al.*, 2007). Ces auteurs en sont venus aux mêmes conclusions que Chuang *et al.* (2010), à savoir qu'il faut insister sur le besoin et les avantages d'approches à l'échelle des systèmes.

La notion qu'un ensemble de voies cellulaires importantes peut être altéré de manière pathologique par suite de défauts génétiques sous-jacents émerge comme principe d'organisation (Kreeger et Lauffenburger, 2010). Pour la découverte de médicaments — et, par extension, pour la toxicologie — cette notion implique l'examen de l'efficacité de multiples cibles au sein de ces voies. Par contre, la complexité des voies de signalisation, ainsi que leurs interactions, constituent des obstacles à une connaissance complète de la biologie du cancer. Par conséquent, il est probable que des marqueurs diagnostiques isolés n'apporteront pas beaucoup d'information et qu'une analyse informatisée sera probablement nécessaire pour élucider les mécanismes des perturbations des voies cellulaires. Il est important de noter que l'état de phosphorylation des protéines doit constituer une mesure centrale de l'activité d'une voie (Kreeger et Lauffenburger, 2010). L'activité de transcription et de traduction ne suffit pas à elle seule pour comprendre la dynamique du système (voir la figure 3.6); ce sont plutôt les interactomes de relations protéine-protéine et protéine-ADN qui fourniront le cadre permettant de progresser à ce chapitre. Cela est démontré par la découverte d'interactomes altérés associés à plusieurs types de tumeurs, ainsi que par les modifications de réseau cellulaire qui surviennent dans trois voies qui mutent souvent en cancers : celle de la protéine p53, celle de la famille de récepteurs ErbB et la voie de signalisation RAS. Dans cet exemple, la biologie des systèmes cherche à élucider la relation entre les altérations du réseau et les principaux processus du cancer à l'échelle cellulaire (p. ex. prolifération excessive, résistance à l'angiogenèse, formation de métastases). Ces modèles systémiques à plusieurs niveaux représentent une avenue importante en vue de la compréhension des processus normaux et anormaux de la biologie. Sloot et Hoekstra (2009) ont recensé la recherche sur un certain nombre d'autres modèles à plusieurs niveaux portant sur le cœur, le système pulmonaire et l'appareil musculo-squelettique, au sein du projet de physiome de l'Union internationale des sciences physiologiques⁶⁶.

Pour connaître la physiologie au niveau systémique requis pour cerner un interactome, il faut identifier et comprendre les constituants biologiques de ce système. Les récentes avancées de la biologie des systèmes ont été alimentées par les progrès réalisés en biologie calculatoire et dans les domaines en -omique, progrès qui ont contribué à assimiler les ensembles de données qui décrivent l'état moléculaire de la cellule.

66 Page d'accueil du projet de physiome de l'Union internationale des sciences physiologiques : <http://www.physiome.org>.



(Reproduit et traduit de Kreeger et Lauffenburger, 2010, avec les autorisations requises)

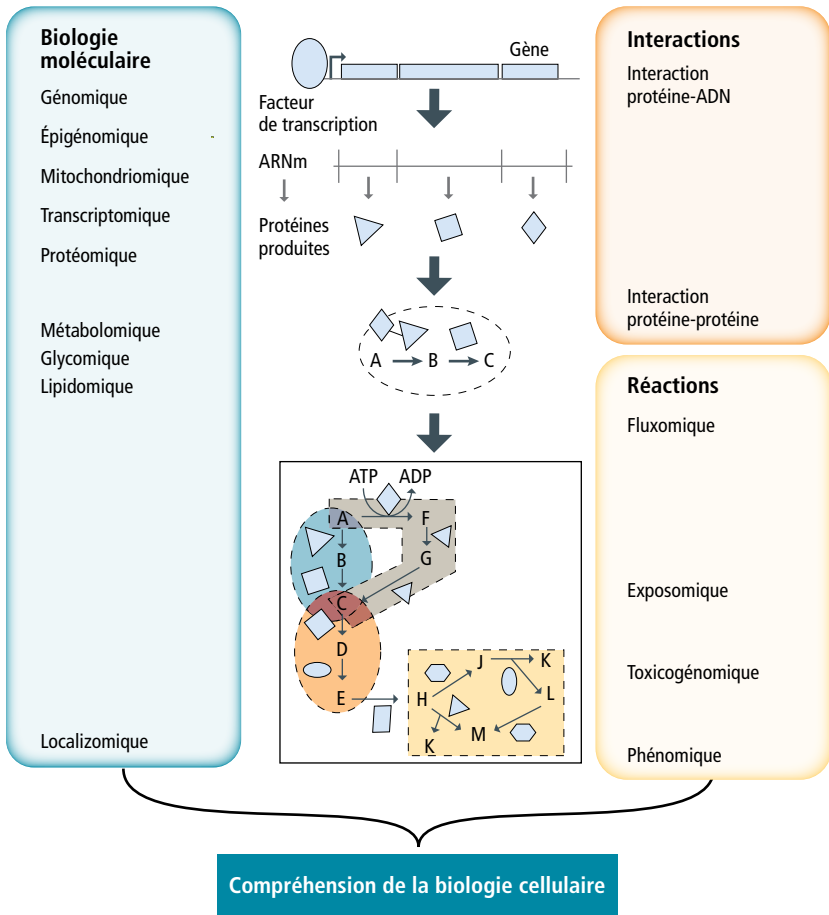
Figure 3.6

Schéma des processus moléculaires qui régissent le comportement fonctionnel des cellules et des tissus

Étude des ensembles en biologie et génomique fonctionnelle

Plusieurs domaines de la biologie, dont le nom se termine par le suffixe -omique, cherchent à analyser les interactions au sein d'ensembles (dont le nom se termine en -ome). C'est le cas par exemple de la génomique (étude du génome) et de la protéomique (étude du protéome). Ces disciplines cartographient l'information sur les constituants de ces ensembles, déterminent les relations entre ces constituants et traitent leurs mécanismes de régulation (voir la figure 3.7). L'une des disciplines de cette famille, la génomique fonctionnelle, fait sans doute partie de celles qui a le plus contribué aux progrès de la biologie des systèmes au cours des 15 dernières années.

La génomique fonctionnelle cherche à établir des liens entre les données du génome et des phénomènes biologiques, en évaluant les fonctions et les produits des gènes ainsi que la traduction de ces produits en macromolécules plus grosses (Hieter et Boguski, 1997). Cette discipline a progressé à pas de géant depuis la publication d'une ébauche du génome humain en 2001 (Lander *et al.*, 2001; Pevsner, 2009; Venter *et al.*, 2001).



(Reproduit, traduit et adapté de Joyce et Palsson, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2006, avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd.)

Figure 3.7

La génomique fonctionnelle cherche à élaborer une compréhension « systémique » à l'échelle d'une cellule individuelle.

La génomique fonctionnelle fait appel à diverses technologies et techniques (p. ex. microréseaux ou biopuces d'ADN, analyses en série de l'expression des gènes, cartographie des interactions génétiques). Son champ d'action se situe en grande partie à l'échelle macromoléculaire (Pevsner, 2009). Des moyens techniques révolutionnaires produisent d'énormes quantités de données, ce qui

est plus efficace que l'approche antérieure « gène par gène ». Les analyses et les interprétations font maintenant appel à des outils informatiques qui n'existaient pas il y a 15 ans. Grâce aux outils de la biologie calculatoire et de la bio-informatique, les chercheurs parviennent à une compréhension plus globale, à l'échelle des systèmes. Ces nouvelles données et ces moyens techniques renforcent les capacités de la biomédecine en étant exploités pour l'étude des cancers, des maladies neurologiques, de la vulnérabilité aux maladies, des réactions aux médicaments et des interventions médicales personnalisées.

La recherche sur le génome humain a continué de progresser, et l'on a également cartographié le génome de nombreuses autres espèces⁶⁷. Cela permet de faire de la génomique comparative et de mieux comprendre l'organisation et le développement des écosystèmes. Dans le domaine des tests de toxicité, les progrès de la recherche dans les disciplines en -omique permettent d'obtenir des renseignements importants sur des voies pertinentes au plan toxicologique, ainsi que sur les effets de perturbations dues à l'exposition à des agents précis présents dans l'environnement (NRC, 2007). Grâce à des tests cellulaires à haut débit, on peut faire une analyse fonctionnelle de la manière dont l'activité d'une voie de toxicité peut être altérée par l'inhibition ou l'expression d'un gène.

Biologie calculatoire, bio-informatique et chimio-informatique

Des outils de calcul procurent un environnement permettant de réunir et de classer les données des disciplines en -omique, et de les rendre disponibles dans une structure hiérarchique et consultable. La biologie calculatoire est l'application de l'informatique, des mathématiques appliquées et des statistiques à la biologie. On peut considérer qu'elle se subdivise en deux branches distinctes (Kitano, 2002a) :

- la découverte de connaissances, qui comprend l'exploration de données et la recherche de modèles à partir de données expérimentales; cette approche est très utilisée en bio-informatique;
- les analyses par simulation, qui font appel à des méthodes *in silicio* pour formuler des prédictions qui peuvent être testées *in vitro* et *in vivo*; cette approche est directement liée aux IATA.

67 Voir la page du Centre national américain d'information sur la biotechnologie portant sur les génomes : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genome>.

La bio-informatique consiste à intégrer des mesures biologiques et l'informatique afin de réunir et d'analyser de manière efficace de grandes quantités de données résultant des progrès de la biologie moléculaire et des disciplines connexes (NCBI, 2003). Elle requiert la mise au point d'outils informatiques afin de répondre à des questions et à résoudre des problèmes à partir de données biologiques (NIH, 2000). Les origines de la bio-informatique remontent aux années 1960 (Hagen, 2000; Searls, 2010), mais le traitement des données du projet de séquençage du génome humain lui a donné une impulsion décisive. Les méthodes de la bio-informatique se sont rapidement répandues aux disciplines en -omique, dont la protéomique et la transcriptomique.

Analogue à la bio-informatique, la chimio-informatique vise de vastes analyses de composés chimiques, de leurs propriétés physiques et de leur activité biologique. La chimio-informatique a considérablement progressé au cours des dix dernières années, grâce aux efforts du secteur public aux États-Unis (Austin *et al.*, 2004) et dans l'Union européenne (Hardy *et al.*, 2010).

L'énorme quantité d'information disponible sur le génome et sur l'activité chimique a stimulé la mise au point de nombreux algorithmes et méthodes statistiques, d'outils d'annotation et d'échange d'information dans différents environnements, ainsi que de nouveaux outils de visualisation. L'adoption d'ontologies (représentations formelles d'un ensemble de concepts et de leurs relations au sein d'une discipline) communes (voir l'encadré 3.5) et un engagement constant en faveur d'un accès public ouvert et gratuit ont été des facteurs importants de progrès de la bio-informatique⁶⁸ et de la chimio-informatique.

Une approche systémique suppose une nouvelle façon d'aborder ce que l'on recherche en biologie (Kitano, 2002b). Même si l'identification de tous les gènes et protéines d'un organisme est une étape cruciale, ce n'est qu'une étape. La compréhension de la manière dont ces éléments s'assemblent pour produire l'organisme et en régir le fonctionnement est sans doute le grand défi de la biologie des systèmes. Une telle compréhension permettrait ultimement d'élaborer des modèles exhaustifs capables de prédire les réactions et interactions des organismes avec leur milieu (Latterich, 2005).

68 Voir un bref historique de la bio-informatique à la page <http://www.netsci.org/Science/Bioinform/feature06.html>.

Encadré 3.5

Vers une ontologie commune en toxicologie

Des initiatives telles que le projet d'ontologie génétique⁶⁹ ont contribué à la consolidation de l'information de sources diverses en fournissant un vocabulaire contrôlé — appelé ontologie — pour la description des caractéristiques des produits géniques, par exemple un compartiment cellulaire, une fonction moléculaire et des processus biologiques. Les bases de données ToxML et OpenTox sont pertinentes dans le domaine de la toxicologie.

La base de données ToxML⁷⁰ est un outil propre au domaine de la toxicologie qui sert à l'élaboration d'ontologies en vue de la normalisation de bases de données toxicologiques (Richard *et al.*, 2008; Yang *et al.*, 2006). ToxML est conçue pour :

- permettre une représentation générale et sensée d'expériences de toxicologie, grâce à un schéma hiérarchique englobant différents niveaux de complexité biologique;
- relier des données à des structures chimiques, afin d'assurer l'utilité d'une base de données pour la plus grande variété possible d'études biologiques.

Le projet de base de données OpenTox⁷¹ vise l'élaboration d'une ontologie des points limites toxicologiques, afin de faciliter l'organisation de données et la recherche documentaire verticale (sur un point limite donné) et horizontale (sur plusieurs points limites) (Benigni *et al.*, 2009). L'ontologie OpenTox vise à intégrer le schéma de ToxML et les données qui accompagnent une demande d'homologation d'un produit chimique (p. ex. les jeux de données normalisés décrits au chapitre 2), afin d'utiliser de manière optimale toutes les données existantes.

Il ne faut pas sous-estimer le défi que représente l'élaboration d'ontologies et de modèles de données en toxicologie, en particulier pour les points limites chroniques chez les mammifères. D'autres initiatives s'attaquent à ce problème en s'appuyant sur le projet OpenTox (p. ex. le projet eTox⁷² de l'Union européenne et le projet COSMOS⁷³).

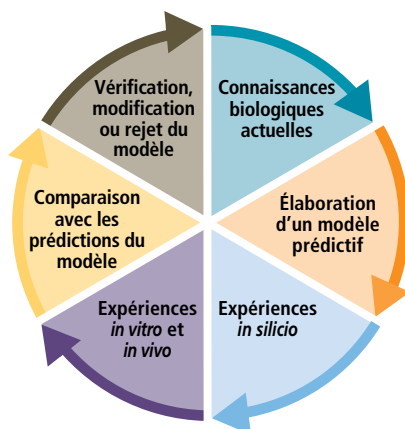
69 Page d'accueil du projet d'ontologie génétique : <http://www.geneontology.org/>

70 Page d'accueil du projet de base de données ToxML : <http://www.leadscope.com/toxml.php>

71 Description du projet OpenTox : <http://www.opentox.org/home/about>

72 Page d'accueil du projet eTox : <http://www.etoxproject.eu/>

73 Page d'accueil du projet COSMOS : <http://www.eclipsc.org/cosmos/>



(Reproduit, traduit et adapté de Kitano, 2002b, avec l'autorisation de l'AAAS)

Figure 3.8

L'élaboration d'un modèle systémique à partir de composantes est un processus itératif qui utilise de manière intégrée les connaissances actuelles.

On s'attend à ce que la biologie calculatoire et la chimio-informatique jouent un rôle important dans l'élaboration de modèles systémiques, mais cela exigera un processus intégré et itératif (voir la figure 3.8). Ce processus sera fondé sur des hypothèses, avec la construction de modèles de plus en plus exacts à partir de données biologiques et chimiques de plus en plus riches. Ces modèles seront créés *in silicio* sur la base des données disponibles, mis à l'épreuve de manière expérimentale, puis révisés dans l'espoir d'en supprimer les limites. Il est important de noter que, dans ce schéma, les prédictions faites à l'aide de modèles calculatoires sont testées de manière itérative à l'aide d'expériences réalisées *in vitro* et *in vivo* (Kitano, 2002b).

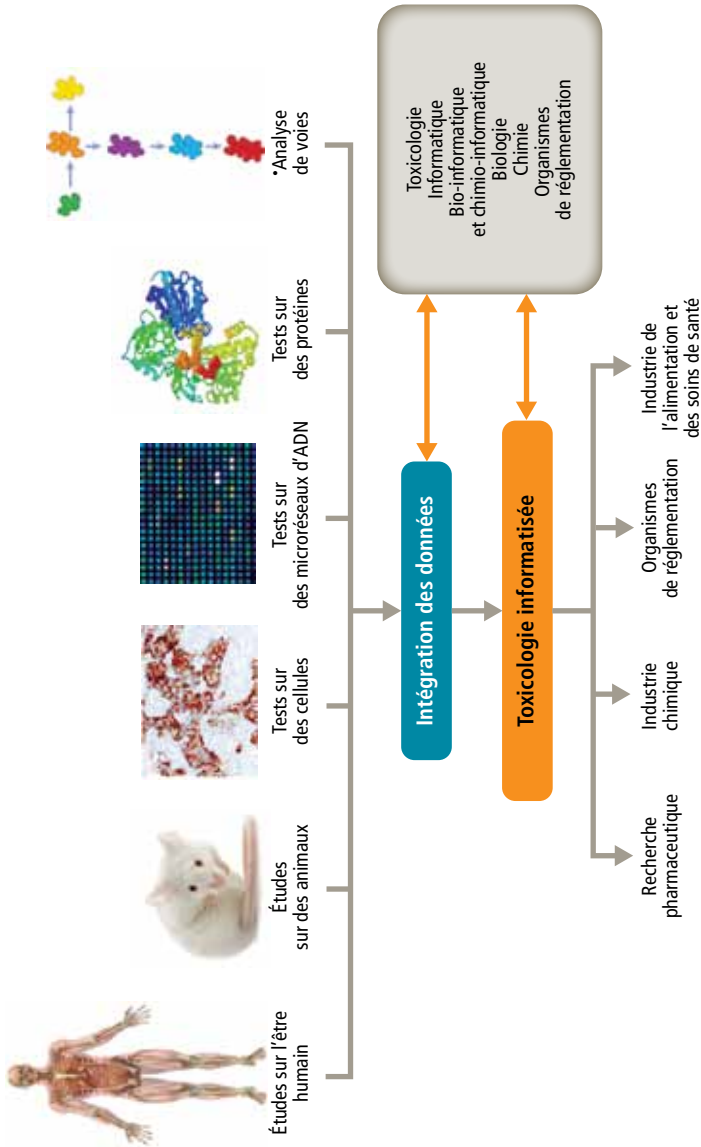
Dans le domaine de la toxicologie, un modèle systémique vise à déterminer les perturbations cellulaires susceptibles d'entraîner des effets nocifs. C'est là l'objet du domaine nouveau de la toxicologie informatisée, qui adapte les outils de la biologie des systèmes et de la bio-informatique à l'évaluation des risques que les produits chimiques font peser sur la santé humaine et l'environnement.

3.2.4 Toxicologie informatisée

L'EPA définit la toxicologie informatisée comme « l'intégration de l'informatique et de la biologie moléculaire en vue de prioriser les données requises et d'améliorer l'évaluation des risques » (traduit de EPA, 2003a). C'est une discipline scientifique en croissance (voir la figure 3.9) qui cherche à aller au-delà des anciens modèles de relations structure-activité — qui visaient à réunir les progrès de l'informatique et ceux de la biologie moléculaire et de la chimie — pour mieux gérer les expositions, les dangers et les risques (Kavlock *et al.*, 2008, 2009; Kavlock et Dix, 2010; Nigsch *et al.*, 2009). Le but ultime de la toxicologie informatisée est de faciliter la mise au point d'analyses par simulation, afin de faire des prédictions pouvant être testées *in vivo* ou *in vitro*. Cela est directement lié à la compréhension des MA et des VEN ainsi qu'à la mise au point d'une stratégie d'IATA.

En plus de l'utilisation itérative de la modélisation informatique et de l'expérimentation, une différence importante entre les méthodes actuelles de la toxicologie informatisée et la toxicologie traditionnelle en est une d'échelle. Les progrès récents de la technologie permettent : d'étudier une beaucoup plus grande variété de points limites et de voies; d'examiner davantage de niveaux d'organisation biologique; de considérer une gamme plus vaste de conditions d'exposition; de s'attarder à un plus grand nombre de facteurs liés aux stades de la vie, au sexe et aux espèces (Kavlock *et al.*, 2008). Parmi les progrès technologiques qui rendent tout cela possible, mentionnons la réalisation et la tenue de référentiels de grande taille, l'introduction de tests virtuels et de tests de laboratoire à l'échelle cellulaire qui sont à haut débit et riches en contenu, ainsi que la mise au point de modèles informatisés capables d'intégrer de l'information de différentes sources et à divers niveaux d'organisation biologique (Kavlock *et al.*, 2008). (Une bonne partie des travaux effectués à ce jour en toxicologie informatisée est fondée sur des modèles existants, mais il manque encore des modèles cellulaires pour des points limites pertinents. Beaucoup d'efforts actuels visent l'élaboration de tels modèles. Le chapitre 4 décrit en détail certaines de ces initiatives.)

Une partie importante de la toxicologie informatisée consiste à concevoir, à mettre sur pied et à maintenir des bases de données de chimio-informatique (Richard *et al.*, 2008). Ces bases de données doivent reposer sur des schémas normalisés et être définies avec la collaboration d'experts dans des domaines précis de la toxicologie. Elles doivent aussi être remplies avec des jeux de données étendus, parce que les extractions de données sont absolument essentielles à la maturation de la toxicologie prédictive. La saisie et la représentation effectives de données patrimoniales rapportées dans un certain nombre d'études récentes (Knudsen *et al.*, 2009; Martin *et al.*, 2009a, 2009b) illustrent l'utilité de cette infrastructure chimio-informatique.



(Reproduit et traduit de *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, © 2009, format *Other/book*, avec l'autorisation transmise par Copyright Clearance Center, Inc.)

Figure 3.9
Aperçu des sources de données et des méthodes de modélisation utilisées en toxicologie informatisée

Bases de connaissances intégrées et interactives

La combinaison de données de tests de toxicité et de données physico-chimiques permet de définir des RSA qui devraient produire de meilleures prédictions, du fait qu'elles incorporent des éléments chimiques et biologiques (Dix *et al.*, 2007; Houck et Kavlock, 2008). La qualité des outils prédictifs est limitée par la qualité des données sur lesquelles ils reposent. La toxicologie informatisée exige que toutes les données de toxicité existantes soient compilées et organisées de manière normalisée et consultable (Judson, 2010)⁷⁴.

Il faut une gestion soignée de l'information pour offrir des fichiers téléchargeables, normalisés et consultables selon la structure moléculaire, pour permettre la reconnaissance des structures analogues et la saisie de jeux de données divergents, par exemple ceux produits par d'autres méthodes de test. La toxicologie informatisée fait donc de moins en moins appel à des bases de données linéaires, au profit de bases de données relationnelles et de bases de connaissances intégrées.

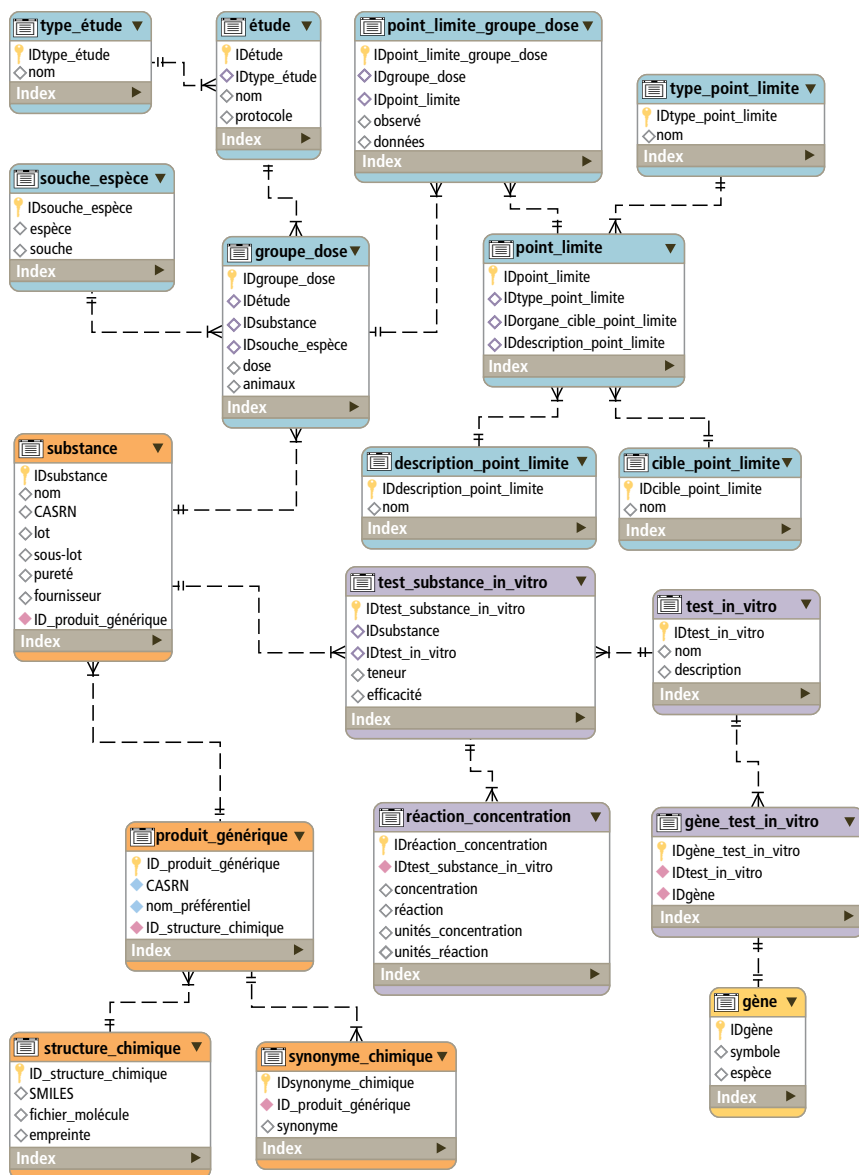
Une base de données relationnelle permet d'enregistrer, d'organiser, d'explorer et d'échanger des données et des métadonnées. Les données saisies dans une base de données relationnelle sont extraites manuellement de sources existantes (généralement écrites), dont des rapports de laboratoire. La figure 3.10 montre un exemple de schéma d'une base de données relationnelle.

Une base de connaissances est une base de données dont le contenu est organisé en fonction des termes d'une ontologie (voir l'encadré 3.5) qui permet l'extraction automatique de connaissances à partir de données, y compris des données contenues dans des documents sans structure imposée (Judson, 2010)⁷⁵. Dans une base de connaissances, l'organisation des données peut être très différente de ce qu'elle est dans une base de données relationnelle. Le schéma de la figure 3.11 ne comporte que trois tables :

- Objets : points limites de toxicité, produits chimiques, synonymes
- Relations entre objets : réactions toxiques dues à certains produits
- Qualificatifs de ces relations : réactions toxiques observées chez des espèces données et à des doses précises

74 Dans des bases de données qui permettent de faire des recherches, par opposition à des bases de données contenant l'information sous forme de rapports textuels destinés à être lus (Judson, 2010).

75 Voir un exemple de base de connaissances à la page <http://www.gpubmed.org>.

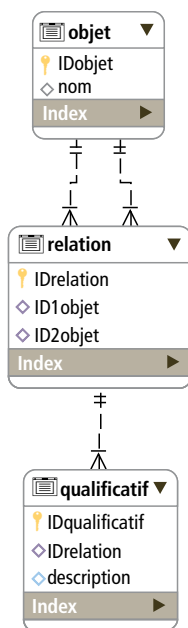


(Reproduit et traduit avec l'autorisation du Groupe Taylor & Francis)*

Figure 3.10

Exemple de schéma d'une base de données relationnelle destinée à contenir les données de tests *in vivo* et *in vitro* de produits chimiques

*Reproduit et traduit de Judson, R. « Public Databases Supporting Computational Toxicology », *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 2010, Taylor & Francis, avec l'autorisation de l'éditeur (Groupe Taylor & Francis, <http://www.informaworld.com>).



(Reproduit et traduit avec l'autorisation du Groupe Taylor & Francis)*

Figure 3.11

Schéma d'une base de données simple destinée à conserver l'information contenue dans une base de connaissances

*Reproduit et traduit de Judson, R. « Public Databases Supporting Computational Toxicology », *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 2010, Taylor & Francis, avec l'autorisation de l'éditeur (Groupe Taylor & Francis, <http://www.informaworld.com>).

Un certain nombre de bases de connaissances et de bases de données sont accessibles en ligne (voir le tableau 3.2). La plus grande est le système ACToR (*Aggregated Computational Toxicology Resource*)⁷⁶ de l'EPA (Judson *et al.*, 2008), qui rassemble plus de 500 sources publiques d'information sur plus d'un demi-million de produits chimiques. ACToR est essentiellement une « base de données de bases de données », dont les sources de données comprennent des structures chimiques, des valeurs physiques et chimiques, ainsi que les résultats de tests *in vitro* et *in vivo*.

76 Page d'accueil de la base de données ACToR : <http://actor.epa.gov>.

Tableau 3.2

Sommaire des bases de données et bases de connaissances pertinentes

Source de données	Tabulaire ou consultable	Consultable selon la structure?	Type
Bases de données en ligne de données <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>			
ACToR*	Certaines données sont tabulaires.	Oui	Base de données de bases de données
eChemPortal de l'OCDE	Certaines données sont tabulaires.	Oui	Base de données de bases de données
Bases de données en ligne de données <i>in vivo</i>			
CPDB	Oui	Oui (par DSSTox)	Base de données
DSSTox	Oui	Oui	Base de données
DrugBank	Oui	Non	Base de données
EPA ECOTOX	Oui	Non	Base de données
HPVIS	Oui	Non	Base de données
NTP	Non (mais les versions futures le seront)	Oui (par DSSTox)	Base de données
TOXNET	Oui	Non	Portail de bases de données
ToxRefDB	Oui	Oui (par DSSTox)	Base de données
Bases de données en ligne de données <i>in vitro</i>			
CEBS	Oui	Oui (par DSSTox)	Base de connaissances
PubChem	Oui	Oui	Base de données
CTD	Oui	Non	Base de connaissances
Bases de connaissances et ontologies en ligne dans le domaine de la toxicologie			
OBO Foundry	Sans objet	Sans objet	Ontologie
GO3R	Oui	Sans objet	Base de connaissances
GoPubMed	Oui	Sans objet	Base de connaissances

(R.S. Judson, 2010)

*Les données de ToxCAST^{MC} sont incluses dans ACToR depuis janvier 2011.

Le système ACToR comprend la base de données ToxRefDB⁷⁷, qui contient de l'information tirée d'études de toxicologie réglementaire sur des points limites relatifs au développement, à la reproduction, à la toxicité systémique et au cancer.

77 Page d'accueil de la base de données ToxRefDB : <http://www.epa.gov/ncct/toxrefdb/>.

Encadré 3.6

ÉTUDE DE CAS : ACToR et la gestion de données

Les sources de données incluses dans ACToR doivent être accessibles au public, contenir de l'information sur des produits chimiques jugés d'intérêt pour l'EPA, être indexées par produit chimique (il doit y avoir des données par produit) et être indexées par le Service des résumés analytiques de chimie (il y a cependant quelques exceptions).

Le système ACToR a servi à l'étude *in vivo* sur des mammifères des données de toxicité de plus de 10 000 produits chimiques. Ces produits comprennent des substances produites en grande quantité ou en quantité moyenne, des pesticides, des antimicrobiens, des produits de formulation, des contaminants connus de l'eau potable ainsi que de dangereux polluants de l'air. On y trouve aussi certaines classes de produits chimiques, notamment ceux qui sont cités dans le *Toxic Release Inventory* de l'EPA, dans le système IRIS (*Integrated Risk Information System*) et dans la liste des substances candidates du Programme pour le dépistage des perturbateurs endocriniens (EDSP pour *Endocrine Disruptor Screening Program*) (Judson *et al.*, 2009). Sur près de 10 000 produits chimiques qui ont fait l'objet d'une consultation de la base de données ACToR, il n'y avait aucune donnée de toxicité pour 34,0 % de ces produits. Il y avait des données de toxicité aiguë pour 58,6 % d'entre eux et des données de toxicité pour la reproduction dans 10,8 % des cas.

Présence de divers types de données de tests pour les 9912 produits chimiques qui ont fait l'objet d'une consultation de la base de données ACToR

Les nombres entre parenthèses sont des pourcentages du total de 9912 produits chimiques.

Test	Données <i>in vivo</i> tabulaires	Données <i>in vivo</i> non tabulaires	Données récapitulatives d'évaluation des risques	Données récapitulatives de rapports textuels accessibles en ligne	Données de toutes sources
Danger	4454 (44,9)	0	255 (2,6)	4767 (48,1)	5810 (58,6)
Cancérogénicité	1211(12,2)	401 (4,0)	726 (7,3)	2035 (23,3)	2579 (26,0)
Génotoxicité	2496(25,2)	1102 (11,1)	32 (0,3)	1047 (10,6)	2724 (27,5)
Toxicité pour le développement	755 (7,6)	37 (0,4)	125 (1,3)	2324 (23,4)	2862 (28,9)
Toxicité pour la reproduction	734 (7,4)	0	31 (0,3)	396 (4,0)	1081 (10,9)
Sécurité des aliments	1692(17,1)	0	533 (5,4)	0	2258 (22,8)

(Traduit de R.S. Judson *et al.*, 2009)

suite à la page suivante

Encadré 3.6 (suite)

La puissance de ces grandes bases de données réside dans la facilité et la rapidité avec lesquelles on peut obtenir des données sur de nombreux produits chimiques. Une recherche manuelle approfondie sur quelque 10 000 substances aurait été pratiquement impossible. De tels outils peuvent faciliter une évaluation préalable rapide et la priorisation d'un grand nombre de substances.

Ces substances peuvent ensuite être candidates pour des programmes tels que ToxCast^{MC}, qui exigent des données de toxicité traditionnelles pour l'élaboration de modèles prédictifs. Le tableau ci-dessus montre en outre le besoin pressant de méthodes plus efficaces et efficientes de tests de toxicité, qui permettront de combler le manque criant d'information du public sur les dangers des produits chimiques.

Cette information, qui fait appel à un vocabulaire contrôlé, porte notamment sur la conception détaillée d'études, le dosage, les traitements observés et les effets connexes. ToxRefDB contient actuellement de l'information sur 474 produits chimiques, en majorité des ingrédients actifs de pesticides. Elle est consultable par produit chimique, espèce, sexe et point limite (Knudsen *et al.*, 2009; Martin *et al.*, 2009a, 2009b). ACToR comprend également la base de données DSSTox (Distributed Structure-Searchable-Toxicity Database)⁷⁸ de l'EPA, qui a constitué l'une des premières tentatives de gestion de données destinées au public sur des produits chimiques et les réactions observées dans un certain nombre de tests sur des systèmes biologiques. DSSTox est une base de données reconnue, utilisée par des chercheurs qui étudient les RSA (voir l'encadré 3.6) (Richard et Williams, 2002; Richard *et al.*, 2008).

Ces bases de données et de connaissances sont cruciales pour renforcer la capacité de la toxicologie informatisée de nous procurer des modèles prédictifs de toxicité pour l'être humain et les écosystèmes. Beaucoup de travail a été accompli pour saisir des données dans des bases de données relationnelles. Mais il y a encore énormément de données de toxicité à numériser pour élaborer des modèles fondés sur les données les meilleures et les plus complètes disponibles. D'autre part, les données publiées ou existantes ne sont pas toutes de qualité égale; c'est pourquoi, il faudra les considérer dans le cadre d'une approche fondée sur des données probantes (DP).

78 Page d'accueil de la base de données DSSTox : <http://www.epa.gov/NCCT/dsstox/index.html>.

3.3 L'ÉTAT DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES EN MATIÈRE DE NOUVEAUX OUTILS DE TEST ET DE SOURCES DE DONNÉES

Autrefois, la toxicologie informatisée était définie principalement comme l'utilisation de modèles de relations structure-activité pour prédire les effets de produits chimiques à partir de leur ressemblance structurale avec des substances dont les effets étaient connus. Comme on l'a décrit plus haut, la portée de la toxicologie informatisée s'est étendue avec les progrès spectaculaires de l'informatique. Même si l'on s'attend à ce que les modèles de relations structure-activité demeurent au cœur de la toxicologie informatisée, le savoir issu de la biologie des systèmes permettra d'améliorer ces modèles. Cette section présente certains des nouveaux outils grâce auxquels les progrès des connaissances en biologie pourront se traduire par de meilleurs modèles de toxicité.

3.3.1 Le seuil de préoccupation toxicologique

Le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) décrit un degré d'exposition qui constitue un risque négligeable. On peut l'utiliser comme substitut de données d'innocuité lorsque l'on ne possède pas de données primaires de toxicité sur un produit (Munro *et al.*, 2008). Le SPT est largement reconnu comme concept de relation structure-activité (RSA) utile dans un contexte de réglementation.

On applique le SPT dans le cas d'un produit chimique pour lequel le degré d'exposition est connu ou prédit, mais peu de données de toxicité sont disponibles. Le SPT est déterminé à partir de données sur des substances ayant une structure chimique semblable et une toxicité connue en ce qui concerne la cancérogénicité et des points limites de toxicité systémique (c'est-à-dire des valeurs conservatrices déduites de distributions sans effet observé).

La notion de SPT a été proposée à l'origine par Frawley (1967) pour des substances destinées à être utilisées dans des matériaux d'emballage de nourriture. Munro *et al.* (1996) ont étendu cette notion en déterminant des seuils d'exposition de l'être humain pour chacune des trois classes structurales définies à l'aide de l'arbre de décision de Cramer. Cet arbre de décision fait appel à une série de questions pour identifier des substances chimiques et les répartir parmi trois classes structurales (Cramer *et al.*, 1978) :

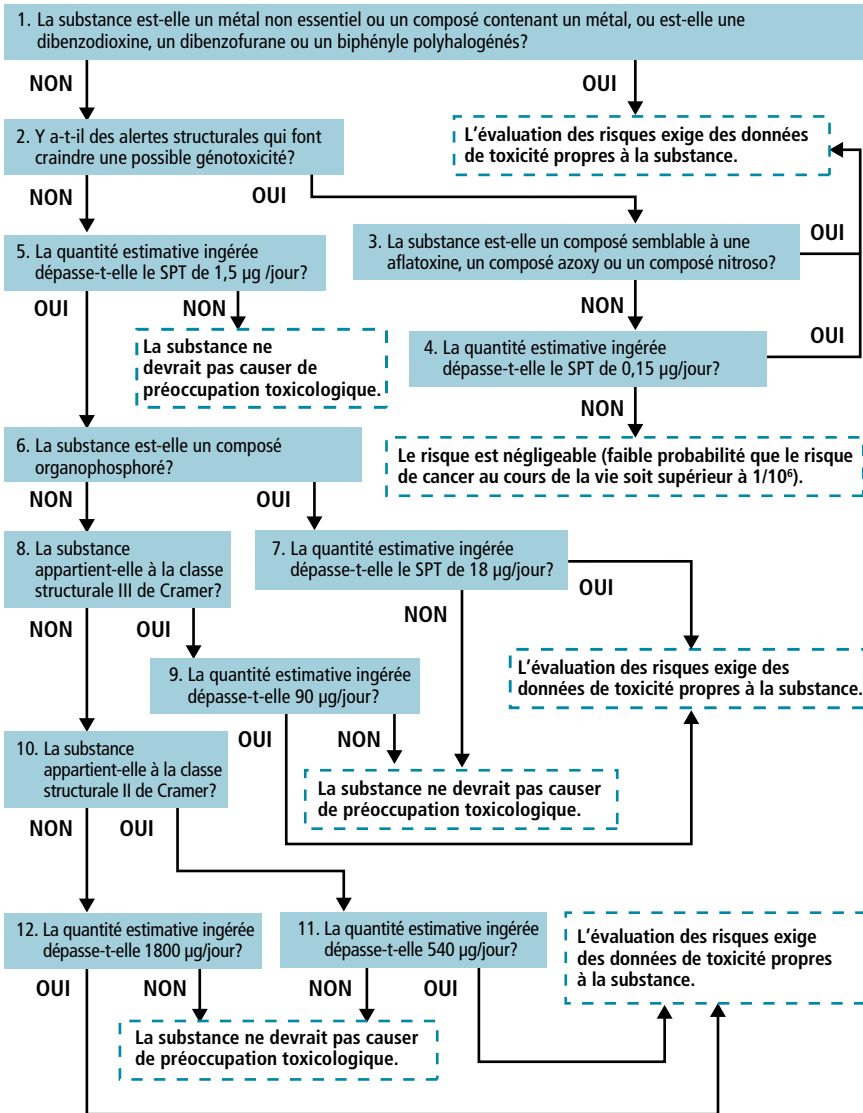
- Classe I : Substances qui ont une structure simple, qui sont métabolisées de manière efficace et qui ont un faible potentiel de toxicité.

- Classe II : Substances moins inoffensives que celles de la classe I et qui sont source d'une certaine préoccupation, mais qui n'ont pas les indicateurs positifs de toxicité caractéristiques des substances de classe III.
- Classe III : Substances dont la structure fait craindre une toxicité importante ou dont on ne peut présumer de l'innocuité.

Des seuils d'exposition de l'être humain ont été déterminés pour les produits chimiques de chacune des trois classes structurales à partir de données de DSENO (en mg par kg de poids corporel par jour) tirées d'études de toxicité chronique ou subchronique sur des rongeurs ou sur le lapin. À partir de la courbe de distribution des DSENO, les valeurs de SPT pour l'être humain ont été calculées en divisant la DSENO correspondant au 5^e centile par un facteur d'incertitude de 100 et en multipliant par 60 kg (Munro *et al.*, 1996). Les valeurs ainsi obtenues — 1800, 540, et 90 µg par jour pour les classes I, II et III, respectivement — ont depuis lors été utilisées dans la méthode d'évaluation des risques pour les arômes alimentaires (Munro *et al.*, 2008).

L'élaboration d'un arbre de décision concernant le SPT est particulièrement pertinente pour les IATA. Un tel arbre de décision inclut les valeurs d'exposition mentionnées ci-dessus pour l'être humain et sert à déterminer s'il faut davantage de données de toxicité pour éclairer une évaluation des risques. La première étape de cet arbre (voir la figure 3.12) consiste à vérifier s'il est approprié d'appliquer le concept de SPT, et si oui, à vérifier si les données disponibles sur des substances chimiques ayant une structure semblable sont adéquates pour utiliser les SPT. Si c'est le cas, les points de décision subséquents sont placés par ordre décroissant de préoccupation et de potentiel toxicologiques, de sorte que les composés qui ne peuvent pas être étudiés à l'aide d'une approche de SPT sont rapidement éliminés du processus (Kroes *et al.*, 2004).

L'utilité et la prédictivité de toute étude comparative sont limitées par la qualité des données sur lesquelles elles sont fondées. Même si l'on a démontré la crédibilité scientifique de l'approche des SPT dans le cas des additifs alimentaires (ce sujet sera exploré plus en détail au chapitre 4), les définitions des classes structurales (élaborées par Cramer en 1978) n'ont pas été validées au regard de données de toxicité ou de RSA plus récentes (voir Munro *et al.*, 1996). À l'heure actuelle, de nombreuses initiatives visent à explorer, à étendre et à améliorer l'approche des SPT. Les résultats de ces initiatives pourront être largement applicables à des IATA pour les produits chimiques en général et pour les pesticides en particulier (EFSA, 2009a; ILSI, 2005).



(Reproduit, traduit et adapté avec l'autorisation d'Elsevier)*

Figure 3.12

Arbre de décision sur les seuils de préoccupation toxicologique

*Reproduit, traduit et adapté de Kroes, R., A.G. Renwick, M. Cheeseman, J. Kleiner, I. Mangelsdorf, A. Piersma et al., « Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet », *Food and Chemical Toxicology*, vol. 42, n° 1, 2004, p. 65-83, avec l'autorisation d'Elsevier.

3.3.2 Relations structure-activité et catégorisation des produits chimiques

Les relations structure-activité (RSA) ont trait à l'influence de la structure d'une molécule sur son comportement au sein d'un système. Les études de RSA reposent sur l'hypothèse fondamentale selon laquelle des molécules ayant une structure semblable se comportent d'une manière similaire. Un certain nombre de facteurs déterminent le comportement d'un composé dans un système biologique ou écologique, dont sa solubilité, sa clairance, sa facilité de transport ainsi que les entités moléculaires auxquelles il se fixe. Plusieurs de ces caractéristiques peuvent être liées à la structure et donc aux caractéristiques moléculaires de l'agent chimique en question.

Les RSA qualitatives tirées de données non continues (p. ex. oui ou non) et les RSA quantitatives tirées de données continues (p. ex. données sur le potentiel toxique) sont collectivement désignées par le sigle R(Q)SA⁷⁹. La méthode des R(Q)SA n'est pas nouvelle. Dès 1863, Cros décrivait la relation entre la toxicité des alcools aliphatiques primaires et leur solubilité dans l'eau (Cros, 1863). Les modèles de relations structure-activité utilisés aujourd'hui sont issus des travaux de Corwin Hansch dans les années 1960 (Hansch et Leo, 1979). Les R(Q)SA sont reconnues internationalement comme une solution de rechange aux tests de toxicité à faible débit, notamment en écotoxicologie, comme en témoignent des initiatives de l'OCDE résumées dans une série de rapports (OCDE, 2004e, 2006, 2007b, 2007c).

Les méthodes de R(Q)SA sont utilisées dans un contexte de réglementation depuis un certain nombre d'années, en particulier pour des évaluations d'écotoxicité et la détermination des dangers dans le cas de produits chimiques pour lesquels on dispose de peu de données. Comme on l'a mentionné au chapitre 2, la première étape de la détermination des dangers consiste à établir, pour chaque point limite de toxicité évalué, si les données existantes sont adéquates. S'il n'y a pas assez de données disponibles (ce qui est souvent le cas des produits chimiques industriels), il faut en obtenir d'autres pour compléter l'évaluation. Une manière de combler ces lacunes consiste à regrouper les produits chimiques en catégories d'après leurs propriétés physico-chimiques et toxicologiques (y compris leur MA) et d'utiliser les données primaires de toxicité disponibles pour certaines substances d'une catégorie afin de faire une estimation des valeurs pour les autres substances de la même catégorie (OCDE, 2009a; van Leeuwen *et al.*, 2009).

79 Voir la page http://www.oecd.org/document/29/0,3746,en_2649_34379_42675741_1_1_1_1,00.html dans le site Web de l'OCDE.

Encadré 3.7**ÉTUDE DE CAS : Caractérisation de produits chimiques et ajout de données manquantes**

Les études de relations structure-activité servent à prédire les propriétés et la toxicité d'un produit chimique non testé par déduction à partir des propriétés d'autres substances de la même catégorie. Le tableau ci-dessous est une matrice qui établit le lien entre cinq produits chimiques hypothétiques (A, B, C, D, E) et des données structurales, physico-chimiques et toxicologiques. D'après cette matrice, les produits A, B, D et E appartiennent à une même catégorie parce que la structure S1 et la propriété P1 sont communes à tous ces produits et liées à la propriété P2 et aux propriétés de toxicité T1 et T2. Le produit C appartient à une autre catégorie. On constate qu'il manque deux données de toxicité :

- T1 pour le produit E
- T2 pour le produit D

Les données du tableau montrent une corrélation entre la structure S1 et la toxicité T1 dans le cas des quatre composés pour lesquels des données sont disponibles. Cela suggère que la toxicité T1 sera positive pour le produit E. De la même manière, dans les quatre cas où les données sont disponibles, la valeur de toxicité T2 est égale à cinq fois la valeur de la propriété P2, plus cinq. On peut donc prédire une valeur d'environ 25 pour le produit D. Cet exemple simple illustre le potentiel des études de RSA pour combler les lacunes des données sur la toxicité chimique.

Matrice de structure-propriétés-toxicité pour cinq produits chimiques appartenant à un même groupe

	Produit chimique A	Produit chimique B	Produit chimique C	Produit chimique D	Produit chimique E
Structure S1	+	+	-	+	+
Propriété P1	+	+	-	+	+
Propriété P2	1	2	3	4	5
Toxicité T1	+	+	-	+	?
Toxicité T2	10	15	20	?	30

Une catégorie de produits chimiques peut être représentée dans une matrice faisant le lien entre les substances de la catégorie et des données décrivant des propriétés chimiques et des points limites toxicologiques (voir l'encadré 3.7) (OCDE, 2007d; van Leeuwen *et al.*, 2009). Cette matrice peut servir à évaluer toutes les substances de la catégorie quant à leurs propriétés toxicologiques communes et aide à déterminer les tendances des données relatives à un point limite précis. La détermination de tendances communes aux substances d'une catégorie augmente à son tour le degré de confiance envers les résultats, ce qui accroît leur utilité (et leur pertinence) pour la détermination et la caractérisation des dangers.

Dans les IATA, les données de la matrice d'une catégorie chimique peuvent servir à combler des données manquantes par une lecture croisée ou à l'aide d'un modèle de R(Q)SA⁸⁰ (OCDE, 2009b). La lecture croisée est la méthode la plus simple. Elle consiste à prédire des données d'un point limite pour un produit chimique en utilisant les données du même point limite pour un autre produit (ou groupe de produits) semblable⁸¹ (Schultz *et al.*, 2009). Un modèle de R(Q)SA est utilisé lorsque la catégorie est de taille suffisante et que les principes de validation des R(Q)SA mis de l'avant par l'OCDE sont satisfaits (pour plus de détails, voir OCDE, 2007b).

L'exactitude prédictive des méthodes de lecture croisée et de R(Q)SA repose sur l'hypothèse que la catégorisation *a priori* d'un produit chimique a été effectuée correctement. Par conséquent, le choix d'une mauvaise catégorie a un potentiel d'erreur beaucoup plus grand qu'une prédiction erronée de toxicité au sein de la bonne catégorie. L'utilité des méthodes ci-dessus dépend donc de l'existence de données sur un grand nombre de substances dont on connaît les caractéristiques structurales, ce qui permet de définir avec exactitude des catégories.

80 Le sigle R(Q)SA est employé dans tout le rapport pour montrer la nature prédictive de toute relation entre structure chimique et activité biologique, peu importe que cette relation soit qualitative ou quantitative.

81 Selon la disponibilité de données primaires pour d'autres substances de la même catégorie, la lecture croisée peut se faire de deux manières (OCDE, 2007d). Si le groupe de produits chimiques étroitement apparentés est important (plus de 10 substances), la lecture croisée fait appel à une approche par catégorie, et si la catégorie est peu importante (jusqu'à 10 substances), elle fait appel à une approche par analogie. Dans l'approche par analogie, les données sur un point limite pour un petit nombre de substances testées servent à prédire le même point limite pour une substance semblable (analogue). Dans l'approche par catégorie, les données sur un point limite pour un grand nombre de substances servent à prédire le même point limite pour une substance non testée de la même catégorie.

Encadré 3.8

Alertes structurales et domaines mécanistiques

On estime que sept mécanismes de réaction chimique délimitant autant de domaines définissent la nature de l'interaction covalente entre un produit chimique et une macromolécule biologique qui conduit à un événement déclencheur moléculaire (voir Enoch et Cronin, 2010). Ces mécanismes sont les suivants :

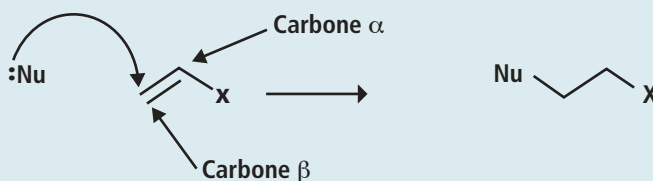
- addition de Michael
- acylation
- formation d'une base de Schiff
- substitution aromatique nucléophile
- substitution aliphatique unimoléculaire
- substitution aliphatique nucléophile bimoléculaire
- réaction faisant intervenir des radicaux libres

Un examen de la littérature a permis d'identifier 57 alertes structurales distinctes de toxicité, qui appartiennent chacune à l'un des 7 domaines mécanistiques ci-dessus (Enoch et Cronin, 2010). Par exemple, dans le cas des additions de Michael, les alertes structurales consistent en la présence d'une liaison insaturée (alcène ou alcyne) au voisinage d'un groupement capteur d'électrons (Schultz *et al.*, 2007). C'est le cas des carbonyles α et β insaturés, des quinones, des quinométhanes, des indoles et des composés hétérocycliques (voir Enoch et Cronin, 2010).

Les membres d'une catégorie chimique peuvent avoir un mécanisme d'action toxicologique commun (OCDE, 2007d). Il est donc crucial d'affecter un produit chimique à la bonne catégorie (Aptula et Roberts, 2006; Enoch *et al.*, 2008, 2009). La catégorisation chimique fondée sur la probabilité de la formation d'un adduct covalent et sur des règles d'exclusion basées sur des propriétés supplémentaires peut être pertinente pour la caractérisation des substances et permettre de les regrouper (dans une catégorie ou une sous-catégorie) d'une manière sensée sur le plan toxicologique dans un contexte de réglementation (Enoch et Cronin, 2010; Schultz *et al.*, 2006).

Une alerte structurale associée à une addition de Michael est définie par la présence d'une liaison double ou triple polarisée. On croit que l'addition de Michael joue un rôle dans les mécanismes de toxicité touchant la sensibilisation de la peau et la génotoxicité. Les produits chimiques qui agissent comme accepteurs de Michael réagissent de manière covalente avec l'ADN et avec des protéines (voir Wondrousch *et al.*, 2010).

suite à la page suivante

Encadré 3.8 (suite)

(Reproduit et traduit de *Critical Reviews in Toxicology*, avec les autorisations requises)*

Une addition de Michael fait intervenir l'addition d'un nucléophile sur un composé insaturé polarisé.

*Reproduit et traduit de Enoch, S.J., et M.T.D. Cronin, « A review of the electrophilic reaction chemistry involved in covalent DNA binding », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 40, n° 8, 2010, avec l'autorisation transmise par Copyright Clearance Center, Inc.

Définition de catégories à partir de la structure chimique

La structure tridimensionnelle d'une substance chimique détermine ses propriétés. La structure d'un produit chimique peut donc servir à faire une estimation de ses propriétés physiques, de son activité biologique et de son comportement dans l'environnement.

Comme on l'a mentionné plus haut, on peut initialement regrouper les substances selon leurs propriétés physico-chimiques (p. ex. les substances qui ont une réaction covalente avec un groupement thiol peuvent constituer une catégorie). Les ressemblances structurales entre les membres d'une catégorie permettent de définir des alertes structurales, qui peuvent servir à déduire des propriétés toxiques fondées sur la réactivité chimique. Les substances susceptibles de produire des effets toxicologiques en réagissant de manière covalente avec des structures macromoléculaires peuvent être subdivisées en sous-catégories selon la nature de leurs réactions covalentes. Les alertes structurales permettent donc de définir les limites structurales moléculaires d'un « domaine mécanistique » et d'affecter un produit chimique à la bonne catégorie en fonction de son profil de réactivité potentielle (voir l'encadré 3.8).

Même si les alertes structurales peuvent être très utiles, elles ne constituent pas des prédicteurs absolus puisque l'activité chimique dépend du contexte. Les alertes structurales augmentent la probabilité d'un effet chimique, mais les conclusions à

propos d'une telle activité ne peuvent être établies que de manière expérimentale dans un contexte précis. Par exemple, l'addition de Michael comporte un certain nombre de sous-catégories où le potentiel toxique est constant au sein d'une sous-catégorie, mais varie d'une sous-catégorie à une autre. L'exemple classique de cela est la différence de toxicité aiguë chez les poissons entre acrylates et méthacrylates, ces derniers étant beaucoup plus toxiques que les premiers (Reinert, 1987). De tels exemples suggèrent qu'une approche plus systématique du raffinement des catégories chimiques ou de la sous-catégorisation peut être nécessaire afin de mieux tenir compte des différences de potentiel toxique dans les prédictions, et ainsi augmenter la probabilité d'exactitude des valeurs estimatives.

D'autre part, les réactions biologiques ont intrinsèquement un caractère chiral et font intervenir des interactions entre molécules (p. ex. protéines, enzymes, acides nucléiques, membranes, etc.) dont la structure tridimensionnelle est définie par des relations énergétiques. La chiralité d'une substance chimique constitue donc un facteur important de détermination de son activité biologique. Un exemple de ce phénomène est donné par des énantiomères — composés chimiques presque identiques mais non superposables dans un miroir (qui possèdent donc un ou plusieurs centres chiraux) — dont les effets biologiques peuvent être très différents. Par conséquent, pour classer un produit chimique dans la bonne catégorie, il faut prendre en considération ses propriétés stériques et physico-chimiques. Cela illustre le besoin de définir, pour l'évaluation préalable de toxicité, des catégories chimiques qui soient significatives sur le plan toxicologique.

Intérêt de catégories significatives sur le plan toxicologique

Une catégorie significative sur le plan toxicologique est formée par un groupe de substances dont le profil toxicologique est semblable ou suit un modèle régulier (voir Bassan et Worth, 2008). Une telle catégorie permet de faire une évaluation transparente et défendable, au moyen de comparaisons de mécanismes, sans tests supplémentaires⁸². L'utilisation de catégories significatives sur le plan toxicologique a pour effet de mettre l'accent sur l'activité chimique intrinsèque des composés et les événements biologiques critiques plutôt que sur des paramètres statistiques, en particulier une fixation sur l'ajustement et la prédictivité.

82 Le terme *catégorie significative sur le plan toxicologique* englobe à la fois le point limite et le scénario d'exposition. Par exemple, un même MA peut entraîner la mort chez les poissons et les souris. Par contre, dans le cas des poissons, une catégorie significative sur le plan toxicologique sera limitée par la solubilité dans l'eau, alors qu'elle sera limitée par la pression de vapeur dans le cas des souris.

Les catégories significatives sur le plan toxicologique sont typiquement fondées sur la ressemblance moléculaire, la réactivité chimique commune ou des modes communs d'action toxique (OCDE, 2009b). Cependant, l'attribution d'une catégorie à une substance devient moins fiable lorsque l'on passe d'un mécanisme chimique commun à un mécanisme biologique⁸³. Cela vient premièrement du fait que peu de mécanismes biologiques sont complètement délimités. Deuxièmement, il n'y a pas de manière optimale et acceptée de définir la ressemblance moléculaire ou structurale, et des différences de structure même minimales peuvent entraîner de grands changements de comportement et de toxicité⁸⁴.

Sur le plan intuitif, l'existence d'une réaction chimique commune semble être une bonne manière de classer des produits chimiques. Cette hypothèse est soutenue par la littérature scientifique (Enoch *et al.*, 2009; Enoch et Cronin, 2010; Swanson *et al.*, 1997). Lorsque les substances d'une catégorie ont un même mécanisme d'action, la catégorisation constitue un moyen puissant et pratique de description des exigences structurales de ce mécanisme. La confiance que l'on peut avoir envers cette catégorie est beaucoup plus grande lorsque le nombre de produits chimiques testés est plus élevé et lorsque les substances de la catégorie ont un mécanisme d'action commun. Par contre, nos connaissances des catégories toxicologiques et de la formation de catégories sont actuellement limitées. Cela est dû en grande partie au manque de profondeur, d'étendue et de disponibilité des données nécessaires pour appuyer la formation de catégories, ainsi qu'à la complexité des points limites de danger évalués. Dans le cas de données sur des points limites chroniques, il est difficile de définir des prédicteurs parce que la réaction physiologique sous-jacente (c.-à-d. le mécanisme de toxicité) est en grande partie laissée de côté lorsque l'on met l'accent sur le point limite de danger (p. ex. la concentration minimale avec effet observé [CMEO] ou la concentration sans effet observé [CSEO]). C'est pourquoi on ne possède aucune base pour répartir les produits chimiques en catégories définies par la biologie. Il est clair que les alertes structurales constituent un effort fructueux d'introduction de connaissances mécanistiques dans des prédictions fondées sur des catégories.

La notion de catégories significatives sur le plan toxicologique va de pair avec l'utilisation de la lecture croisée ou d'un modèle de R(Q)SA pour combler les lacunes des données, de sorte que l'explication générale du concept de catégorie

83 Cela est d'autant plus vrai lorsque l'on considère la ressemblance moléculaire.

84 Cela suppose en outre qu'un produit chimique n'est préoccupant que sur le plan de mécanismes biologiques, ce qui n'est probablement pas le cas dans la réalité.

et la description historique de la lecture croisée et des modèles de R(Q)SA sont équivalentes. Un grand nombre des R(Q)SA de toxicité bien étudiées ont des domaines d'application qui peuvent être déduits sur la base de mécanismes d'action à partir de données expérimentales qui ont quantifié des événements critiques le long d'une voie (Bradbury *et al.*, 1990). La définition de catégories pour les points limites est bien établie, notamment lorsqu'elle se fait selon le principe de validation de la plausibilité mécanistique mise de l'avant par l'OCDE (OCDE, 2007b, 2009b). Les catégories fondées sur la réactivité (ou la non-réactivité) chimique⁸⁵ sont également bien reconnues. De plus, les catégories peuvent être enrichies par une certaine information sur les mécanismes ou modes d'action toxique. Par contre, affecter chaque substance organique à une catégorie pour chaque point limite de danger à considérer exigera la définition de nouvelles catégories significatives sur le plan toxicologique⁸⁶.

Quand l'événement déclencheur moléculaire est étroitement lié à une réaction *in vivo*, on peut en déduire un modèle de R(Q)SA reliant le point limite *in vivo* aux structures chimiques en cause. Cependant, des liens directs de ce type sont rarement disponibles dans le cas d'effets chroniques et ne peuvent pas être prédits de manière fiable par des modèles de R(Q)SA. De plus, sans une description transparente d'une progression plausible des effets nocifs aux différents niveaux d'organisation biologique, il est difficile de classer de manière fiable des produits chimiques à partir de ressemblances de leur comportement toxicologique.

Comme on l'a déjà mentionné, la confiance que l'on peut avoir envers une VEN augmente avec la compréhension des interactions entre le produit chimique et les systèmes biologiques. Le défi consiste donc à former des catégories significatives sur le plan toxicologique qui permettent de définir, à partir de la structure des molécules, des domaines d'applications pour des points limites aux voies complexes comprenant des symptômes en grappe résultant de plusieurs événements qui s'accumulent avec le temps ou qui sont propres à un certain stade de la vie. La fixation sur le récepteur des œstrogènes (ER) donne un excellent exemple de la manière dont plusieurs domaines structuraux sont liés à un même effet nocif par un ensemble de processus biologiques (voir l'encadré 3.3) (OCDE, 2009j). La fixation sur l'ER est l'événement déclencheur moléculaire; les effets nocifs qui en résultent sont complexes et touchent généralement

85 En particulier les interactions électrophiles ou nucléophiles, dont les domaines d'application reposent sur la chimie organique conventionnelle.

86 Cela est particulièrement vrai dans le cas de points limites complexes qui dépendent de multiples événements (p. ex. toxicité de doses répétées), qui résultent d'expositions multiples s'additionnant avec le temps (p. ex. toxicité neurologique) ou qui sont propres à un stade de la vie de l'organisme (p. ex. toxicité pour le développement).

entre autres le développement et la reproduction. L'ER a un « caractère dynamique et plastique » suffisamment non spécifique pour permettre une liaison avec une variété de composés (Katzenellenbogen *et al.*, 2003). L'ER diffère en cela d'autres récepteurs hormonaux, de type clé et serrure, qui sont plus spécifiques quant aux molécules qui peuvent s'y fixer (Katzenellenbogen *et al.*, 2003). On croit que l'ER possède trois sites de fixation primaires (généralement désignés par les lettres A, B et C), dont chacun a ses exigences propres en ce qui concerne les liaisons hydrogène (Tedesco *et al.*, 2001). La nature de l'interaction chimique d'une molécule avec l'ER détermine le site sur lequel la molécule se fixe. On peut donc former des catégories fondées sur l'événement déclencheur moléculaire de la fixation sur un site donné de l'ER. L'altération de l'expression de gènes résultant d'une fixation d'une substance sur l'ER peut être mesurée de manière quantitative à l'aide d'un promoteur de fixation sur l'ER lié à un biorapporteur (Sanseverino *et al.*, 2009; Schultz *et al.*, 2002).

Dans le cas d'une VEN, la formation de catégories est centrée sur les effets combinés de l'activité chimique et sur les événements clés qui se produisent aux différents niveaux de l'organisation biologique, plutôt que sur l'activité chimique intrinsèque. La VEN permet de classer des produits chimiques en catégories à partir de données plus faciles à gérer que celles nécessaires pour déterminer son « mécanisme d'action ». Les catégories sont néanmoins toujours significatives sur le plan toxicologique, ce qui permet de combler les lacunes des données d'une manière transparente et plausible quant aux mécanismes en cause⁸⁷.

De plus, la connaissance des propriétés physico-chimiques d'une substance (ou d'une catégorie de substances), de la VEN ainsi que du MA toxicologique permet d'améliorer les approches actuelles des tests de toxicité. Cela est illustré par le test du ganglion lymphatique local (LLNA), qui constitue la méthode actuellement acceptée d'évaluation du potentiel de sensibilisation de la peau d'un produit chimique. Les fondements chimiques de la fixation sur une protéine et la chronologie des événements biologiques qui conduisent à une sensibilisation de la peau sont suffisamment bien connus pour que l'on puisse en déduire un MA. À partir de ce MA, on a déduit une VEN de sensibilisation de la peau. Les événements de la VEN constituent d'excellentes cibles pour l'élaboration de tests *in vitro* pouvant remplacer le LLNA (voir l'encadré 3.9).

87 Les notions de VEN et de MA sont des cadres conceptuels semblables qui décrivent les connaissances existantes à propos des liens entre un ensemble d'événements clés et un effet nocif à un niveau d'organisation biologique pertinent pour l'évaluation des risques. La notion de VEN a fait son apparition dans les cercles écologiques qui s'intéressaient aux effets sur les populations, alors que la notion de MA a vu le jour chez les professionnels de la santé humaine qui étudiaient la pertinence pour l'être humain de résultats observés chez des animaux de laboratoire.

La sensibilisation de la peau résulte d'une réponse immunitaire à médiation par les lymphocytes T. Un allergène pénètre dans la peau et forme un complexe covalent avec une protéine support. Ce complexe doit être suffisamment antigénique pour stimuler une réaction allergique entraînant la production de lymphocytes T mémoires et effecteurs. Une exposition subséquente au produit chimique entraîne alors un tableau clinique de dermatite de contact allergique.

Encadré 3.9

ÉTUDE DE CAS : Utilisation des notions de MA et de VEN pour améliorer le test du ganglion lymphatique local

Le test du ganglion lymphatique local (LLNA) mesure la prolifération de cellules d'un ganglion lymphatique en réaction à une exposition locale d'une souris à la substance testée. Même si les mécanismes précis de la réaction peuvent varier selon la substance en question, le MA de la sensibilisation de la peau est bien connu, et la VEN peut être décrite comme suit :

- pénétration dans l'épiderme viable (biodisponibilité);
- formation d'un complexe stable et immunogène composé d'une protéine et de la substance (événement déclencheur moléculaire);
- production d'un traumatisme cutané suffisant pour déclencher une réaction immunitaire par les cellules de Langerhans de l'épiderme (réaction à l'échelle cellulaire);
- déclenchement de l'intervention des lymphocytes T (réaction à l'échelle de l'organe).

On croit que l'événement déclencheur moléculaire est la formation d'un complexe covalent composé de la substance et d'une protéine. On admet généralement que toute substance qui se lie de façon covalente à des protéines est potentiellement un sensibilisateur de la peau (Gerberick *et al.*, 2008). Il est donc essentiel que toute stratégie de remplacement visant à évaluer la sensibilisation de la peau comprenne le moyen de choisir la réaction la plus probable et de déterminer la réactivité relative, ou au moins de la qualifier d'extrême, forte, modérée, faible ou nulle. Contrairement à ce qui se passe dans les interactions à médiation par un récepteur (p. ex. fixation sur l'ER), les électrophiles n'ont pas de cible moléculaire spécifique. Par conséquent, il n'est pas crucial d'identifier la protéine cible précise pour prédire la sensibilisation de la peau. Par contre, les sites nucléophiles liés à la sensibilisation de la peau sont variables, de sorte qu'il est essentiel de connaître la chimie de la réaction (et l'espace chimique associé) pour utiliser la VEN.

suite à la page suivante

Encadré 3.9 (suite)

Une autre étape supplémentaire de la détermination de la fixation sur une protéine est la transformation métabolique et abiotique de la substance. *In vivo*, les kératinocytes constituent le principal site de métabolisation. Bien qu'il existe des méthodes d'identification *in silicio* des métabolites d'une réaction, leur prédictivité dépend actuellement de la réaction simulée.

On ne sait pas parfaitement quelles voies cellulaires sont perturbées par des produits chimiques réactifs. Des données probantes montrent toutefois que des voies de signalisation protéiques activées par des agents mitogènes jouent un rôle crucial dans la sensibilisation de la peau (pour plus de détails à ce sujet, voir Vandebriel et van Loveren, 2010). Une autre manière possible de détecter les substances qui agissent par liaison covalente avec des groupements thiol est le stress oxydatif par l'activation de la voie de transcription Nrf2. Le test de la voie Keap1-Nrf2-ARE est un biorapporteur de la luciférase (Natsch et Emter, 2008); ce test fondé sur une voie cellulaire détecte la sensibilisation de la peau par l'intermédiaire du point limite mesuré (Natsch, 2010).

Les tests *in vitro* de sensibilisation effectués sur des cultures de cellules ou de tissus sont propres à une réaction à l'échelle cellulaire. En général, ces tests ont comme point limite un événement unique associé à la stimulation de cellules dendritiques. On a réussi à mesurer l'expression de certaines molécules ou la sécrétion de cytokines spécifiques (voir Vandebriel et van Loveren, 2010). Par contre, aucun test portant sur des réactions à divers produits chimiques ou sur différentes cibles ayant un groupement thiol ou amino n'a jusqu'à maintenant été évalué de manière rigoureuse. On ne sait pas encore si la reconnaissance ou l'activation de cellules dendritiques constitue en soi un événement clé ou si elle n'est qu'une composante d'une cascade d'événements biologiques consécutifs à l'événement déclencheur moléculaire.

On a également proposé d'utiliser la prolifération *in vitro* de lymphocytes naïfs comme autre méthode d'évaluation du potentiel de sensibilisation de la peau (Jowsey *et al.*, 2006). Il est toutefois peu probable qu'une méthode portant sur un événement qui survient aussi tard dans la VEN donne une information qui n'a pas été obtenue lors d'étapes antérieures, d'autant plus que le LLNA lui-même ne détecte que la phase de déclenchement de la VEN.

Encadré 3.10

QShAR : Relations entre les détails à l'échelle atomique de la forme d'une molécule et des manifestations biologiques

Le sigle QShAR (pour *Quantitative Shape-Activity Relationship* – relation quantitative forme-activité) désigne une méthode moderne de modélisation informatisée détaillée et de prédiction de l'activité biologique de divers composés chimiques (Mezey, 1993, 1998a, 1998b, 2003; Mezey *et al.*, 1996, 1998, 2001; Mezey et Walker, 1997). Elle consiste à remplacer les descripteurs théoriques graphiques et d'autres descripteurs de structure semblables des R(Q)SA conventionnelles par des descripteurs rigoureux de la forme des molécules (d'où le remplacement de « S » pour structure par « Sh » pour *shape*, ou forme, dans le sigle). Les descripteurs de la forme des molécules reposent sur le calcul et l'analyse de leur densité électronique, qui peuvent se faire de manière rapide et précise grâce aux méthodes de modélisation chimique et aux logiciels mis au point au cours des dernières décennies.

Le théorème de Hohenberg-Kohn (Walter Kohn a été lauréat du prix Nobel de chimie en 1992) affirme que toute l'information portée par une molécule se situe dans son nuage de densité électronique (Hohenberg et Kohn, 1964). Le graphique moléculaire à la base des R(Q)SA conventionnelles représente uniquement un squelette moléculaire, alors que le nuage de densité électronique représente le corps moléculaire complet. Les modèles de squelette moléculaire, par exemple sous forme graphique, ne peuvent pas être porteurs de la même quantité d'information que le nuage de densité électronique complet, de sorte que ce dernier est beaucoup plus utile. Les graphiques de R(Q)SA ne contiennent qu'une information très limitée, réduite à quelques bits correspondant à la matrice de proximité du graphique, alors que la forme du nuage électronique d'une QShAR contient le continuum complet de l'information moléculaire, d'où son efficacité et son utilité beaucoup plus grandes. De plus, le théorème de la densité électronique holographique (Mezey, 1999) apporte une légitimité supplémentaire à l'analyse de QShAR : il a été démontré que toute partie du « corps » de la densité électronique ayant un volume non nul contient aussi la totalité de l'information moléculaire (Mezey, 1999).

Par conséquent, même si le mécanisme d'action par lequel une molécule donnée (par exemple un pesticide) a un effet nocif sur l'environnement est inconnu, et que la région active de la molécule n'est pas encore identifiée, cela n'est pas aussi grave qu'on aurait pu le supposer auparavant : toute partie de la molécule — même si elle n'intervient pas directement dans l'activité de la molécule — contient toute l'information pertinente et peut être utilisée dans une étude de corrélation forme-activité.

Le principe de QShAR est également applicable à toute famille de molécules ayant une activité biochimique semblable, par exemple, de nouveaux médicaments potentiels et herbicides.

L'étude des RSA fait largement appel aux connaissances et aux principes d'une vaste gamme de disciplines scientifiques, et les progrès réalisés dans différents domaines peuvent avoir des répercussions importantes sur l'utilité des R(Q)SA en toxicologie réglementaire. Cela est illustré par la méthode QShAR (voir l'encadré 3.10), qui permet d'établir des liens entre la forme d'une molécule à l'échelle atomique et l'activité biologique.

Les R(Q)SA constituent une technique généralement bien acceptée, employée pour certaines évaluations des risques dans un contexte de réglementation (voir Cronin *et al.*, 2003; Worth, 2010). De fait, dans le cadre du REACH de l'Union européenne, les R(Q)SA peuvent remplacer sous des conditions bien définies les tests de certains produits chimiques (UE, 2006). L'expansion de leur mise en œuvre est limitée principalement par le degré de confiance envers leur prédictivité actuelle, en raison du manque relatif

Encadré 3.11

ÉTUDE DE CAS : La boîte à outils de l'OCDE – Définition de catégories chimiques par la méthode des R(Q)SA

L'ensemble d'outils de R(Q)SA de l'OCDE a pour objectif principal d'utiliser des méthodes de relations structure-activité pour regrouper des produits chimiques en catégories et fournir un complément *in silicio* des tests expérimentaux en vue de combler les lacunes des données actuelles.

La principale étape de l'utilisation de ces outils est la définition d'une catégorie chimique, ou « groupe de RSA », comprenant les substances dont les propriétés physico-chimiques, d'une part, et d'autre part les propriétés toxicologiques pour la santé humaine ou pour l'environnement, ou l'évolution dans l'environnement, sont susceptibles d'être semblables ou de suivre un modèle régulier en raison de leurs ressemblances structurales (voir Bassan et Worth, 2008). L'intérêt d'une catégorie de substances réside dans le fait que les membres de la catégorie peuvent avoir des effets biologiques qualitativement semblables — même s'ils sont quantitativement différents — en raison de l'existence présumée d'un mécanisme commun d'action toxique. Les données disponibles sur les substances testées de la catégorie servent à faire des estimations des données sur les substances non testées de cette même catégorie. Il faut toutefois souligner que l'exactitude de telles prédictions varie énormément selon le type de produit chimique, le type de groupe de RSA et le type d'effet biologique concerné.

suite à la page suivante

Encadré 3.11 (suite)

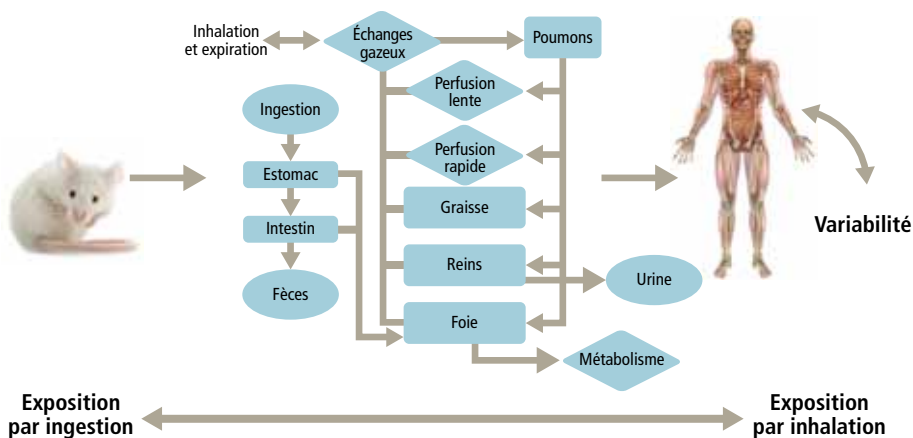
Un exemple de cette approche est donné par l'étude des agents cancérigènes génotoxiques organiques, qui perturbent les processus cellulaires normaux et provoquent une croissance cellulaire anormale ou le développement de tumeurs. Les outils de l'OCDE utilisent des méthodes de profilage structural précodées pour prédire et catégoriser les composés qui se lient à l'ADN, à partir des propriétés physico-chimiques de l'ADN et des molécules connues pour s'y fixer. De plus, ces outils prennent en considération non seulement la molécule principale étudiée, mais aussi le potentiel de liaison à l'ADN de ses métabolites prévus. Ainsi, les outils de l'OCDE favorisent la définition de catégories en fonction de la liaison des substances à l'ADN. Lorsque c'est possible, ces outils utilisent conjointement plusieurs méthodes de profilage, afin que l'attribution de catégories soit transparente, fondée sur des mécanismes d'action et digne de confiance. Ils permettent aussi de remplir des catégories chimiques (en trouvant des analogues appropriés) et fournissent des données probantes à l'appui de la définition de catégories (p. ex. ressemblances entre mécanismes d'action ou entre groupements fonctionnels) (OCDE, 2009b).

de données expérimentales sur lesquelles se fondent les prédictions. La confiance envers les méthodes de R(Q)SA et leurs possibilités d'application pourraient être améliorées par les éléments suivants : production continue de données; modèles et méthodes normalisés et validés; accès ouvert aux données et aux outils de modélisation; bonne compréhension (par les chercheurs et les organismes de réglementation) de l'utilisation appropriée et des limites de ces outils. L'OCDE a publié à ce sujet un document, intitulé *Guidance on Grouping of Chemicals* (OCDE, 2007f), qui fait appel aux principes de catégorisation mentionnés plus haut. L'OCDE a mis au point un ensemble d'applications en ligne de R(Q)SA afin de faciliter l'adoption de cette technologie et de diminuer les coûts d'infrastructure liés à sa mise en œuvre (OCDE, 2007b) (voir l'encadré 3.11)⁸⁸.

3.3.3 Modèles pharmacocinétiques fondés sur la physiologie

Comme on l'a mentionné au chapitre 2, l'utilisation de données de toxicité *in vivo* obtenues sur des animaux dans une évaluation des risques pour la santé humaine suppose des extrapolations entre différentes espèces, pour diverses voies et durées d'exposition, ainsi que pour des degrés d'exposition différents. Les modèles pharmacocinétiques fondés sur la physiologie (PCFP) font appel à des

88 Ces outils sont accessibles sans frais à la page [www.oecd.org/env/existingchemicals/\(Q\)SAR](http://www.oecd.org/env/existingchemicals/(Q)SAR).



(Reproduit, traduit et adapté de Lipscomb, J.C., © 2007, format *Other book*, avec l'autorisation transmise par Copyright Clearance Center, Inc.)

Figure 3.13

Les modèles PCFP permettent de déduire des valeurs de référence chez l'être humain à partir des données de toxicité chez les animaux.

données physiologiques, biochimiques et physico-chimiques pour effectuer ces extrapolations d'une manière scientifiquement solide (Thompson *et al.*, 2008). Ces modèles permettent de calculer des doses tissulaires pour des expositions à faible dose chez différentes espèces et pour les sous-populations vulnérables au sein d'une espèce (Andersen, 2003), ce qui les rend particulièrement utiles pour une évaluation des risques dans un contexte de réglementation (voir la figure 3.13) (Andersen et Dennison, 2001). De fait, des modèles PCFP sont employés par des organismes de réglementation pour prédire les doses internes qui atteignent les organes cibles, afin d'éclairer l'évaluation des risques et de fonder les décisions subséquentes sur des bases scientifiques plus solides (voir p. ex. DeWoskin *et al.*, 2007; Thompson *et al.*, 2008; EPA, 2006).

La modélisation PCFP est une méthode calculatoire qui tient compte de la physiologie et de l'anatomie du corps ainsi que de la cinétique des principales voies de biotransformation déterminées *in vitro*. Cette combinaison d'information physiologique et d'information pharmacocinétique permet de prédire la concentration du composé étudié et de ses principaux métabolites *in vivo* (voir NRC, 2006a; Thompson *et al.*, 2008). Cette méthode est souvent employée pour des comparaisons entre espèces dans des tests de toxicité, parce que le métabolisme varie d'une espèce à l'autre, tant sur le plan qualitatif que quantitatif.

L'évolution et la mise au point de modèles PCFP constituent une entreprise interdisciplinaire qui bénéficie des progrès de nombreuses disciplines, dont la biologie, le génie chimique et l'informatique. Énoncé pour la première fois par Sarrus et Rameaux en 1838, le principe qui sous-tend la modélisation des propriétés pharmacocinétiques d'une substance repose sur la relation entre les paramètres physiologiques et la taille ou le poids du corps (voir Heusner, 1991). Ensuite, les progrès de la physiologie à propos de la clairance métabolique, ainsi que du métabolisme et de la toxicité liés à la dose, ont beaucoup ajouté à l'utilité de ces modèles pour l'évaluation des risques dans un contexte de réglementation (voir Andersen, 2003). La modélisation PCFP permet d'intégrer des paramètres et des données de diverses sources — dont des études *in vivo*, *in vitro* et *in silicio* (Nestorov, 2007; van de Waterbeemd et Gifford, 2003) — dans un modèle PCFP complet qui peut aider à établir des liens entre la concentration d'une substance dans des tissus et ses effets pharmacologiques (Espie *et al.*, 2009).

Les modèles PCFP qui font la corrélation entre les données sur les voies d'exposition et les résultats d'études de biosurveillance semblent vouloir constituer de très bons outils favorisant l'évolution des biomarqueurs (voir Lu *et al.*, 2010). À cet égard, les modèles de PCFP sont très prometteurs comme moyen d'établir des liens entre les données tirées d'études sur des populations et les données fournies par des tests *in vivo*. De fait, le modèle stochastique d'exposition et de simulation de dose chez l'être humain (SHEDS pour *Stochastic Human Exposition and Dose Simulation*) pour plusieurs modalités et voies d'exposition à des produits chimiques, est un exemple de modèle probabiliste conçu pour simuler des expositions combinées et cumulatives chez l'être humain (Geller, 2010).

Le modèle SHEDS-Multimedia est conçu pour intégrer de l'information de diverses sources — enquêtes sous forme de journal, recensements, données sur les résidus et les concentrations dans l'environnement, données sur l'activité humaine — afin de calculer un profil d'exposition ou de dosage pour un individu et une estimation de l'exposition et de la dose pour une population donnée.

Le résultat du modèle SHEDS peut servir d'intrant à des modèles PCFP perfectionnés qui donnent des estimations des concentrations tissulaires et urinaires des produits chez les personnes exposées. Cela a été récemment démontré dans une étude de simulation de l'exposition domestique et alimentaire de 8994 personnes à la perméthrine (voir l'encadré 3.12).

Des progrès considérables ont été accomplis dans l'élaboration de modèles PCFP qui reflètent les avancées de la pharmacocinétique. Ces modèles permettent de tenir compte d'extrapolations des animaux à l'être humain, de variations de

Encadré 3.12**ÉTUDE DE CAS : Utilisation d'un modèle de PCFP pour simuler les effets à l'échelle d'une population**

Les produits de la décomposition par le métabolisme des insecticides à la pyréthrine ont servi de biomarqueurs d'exposition dans des études à l'échelle de populations, dont l'enquête NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey* – Enquête nationale sur la santé et l'alimentation) menée de 1999 à 2002. Au cours de cette enquête, on a mesuré la concentration urinaire de plusieurs métabolites de la pyréthrine, dont les formes *cis* et *trans* de l'acide (2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (DCCA), métabolite urinaire associé aux insecticides que sont la perméthrine, la cyperméthrine et la cyfluthrine (CDC, 2009).

Les données de l'enquête NHANES ont récemment servi à tester le pouvoir prédictif du modèle SHEDS dans le cas d'une exposition alimentaire. On a comparé les expositions prédites par le modèle SHEDS-PCFP aux données sur la concentration urinaire de DCCA recueillies lors de l'enquête NHANES⁸⁹. Même s'il s'agissait d'une étude préliminaire, la corrélation entre l'exposition prédite par le modèle SHEDS-PCFP et les concentrations urinaires réelles consignées dans la base de données NHANES était remarquablement forte. Cela souligne le potentiel de modèles PCFP pour faire le lien entre des simulations de laboratoire et des résultats à l'échelle de populations (Tornero-Velez *et al.*, 2010).

dose interne, ainsi que de l'incertitude globale (Barton *et al.*, 2007). De plus, l'intégration d'opérateurs mathématiques pour caractériser les variations d'un individu à l'autre et les relations dose-effet, et aussi tenir compte de ces facteurs, accroîtra la fiabilité et l'utilité de ces modèles (voir Kavlock *et al.*, 2008).

Comme n'importe quel outil prédictif, un modèle PCFP est grandement amélioré par la disponibilité de données scientifiquement valides sur les propriétés physico-chimiques d'une substance. Des progrès importants pourraient être réalisés dans ce domaine par des tests à haut débit facilitant une évaluation préalable rapide de produits chimiques pour de nombreuses propriétés pertinentes sur le plan toxicologique (van de Waterbeemd et Gifford, 2003). D'autre part, les méthodes de PCFP requièrent une quantité relativement importante de données et de

89 La base de données de l'enquête NHANES sur la concentration urinaire de DCCA ne contient pas les données équivalentes sur l'exposition.

ressources. Le comité prévoit que des méthodes *in silicio* seront utilisées pour l'évaluation préalable, alors que les étapes subséquentes feront appel à des modèles PCFP pour augmenter l'exactitude et diminuer l'incertitude des évaluations⁹⁰.

3.3.4 Criblage à haut débit (HTS) pour les tests réglementaires de toxicité

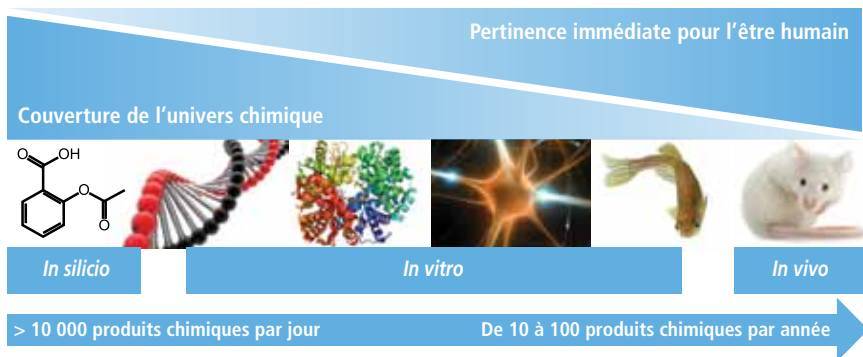
Les approches actuelles des tests réglementaires de toxicité reposent principalement sur l'administration de fortes doses des produits testés sur des animaux entiers (voir le chapitre 2), avec l'avantage que les substances sont étudiées dans un contexte physiologique pertinent⁹¹. Cela peut être considéré comme un « criblage à faible débit », puisque cette méthode ne permet d'étudier que quelques centaines de produits chimiques par année (et est donc réservée en principe à l'évaluation de médicaments et d'ingrédients actifs de pesticides). Par contre l'HTS est une méthode de laboratoire qui permet de tester en parallèle plus de 100 000 substances par jour, sous forme miniaturisée, pour ce qui est de leur potentiel d'altération de la fonction d'un gène, d'une protéine, d'une cellule ou d'un organisme modèle. Ainsi, l'HTS permet de faire l'évaluation préalable et de prioriser les nombreux produits chimiques industriels pour lesquels pratiquement aucun test de toxicité n'est actuellement effectué⁹². L'HTS est en grande partie rendu possible par des systèmes robotiques qui facilitent l'automatisation de protocoles expérimentaux complets, de la préparation d'échantillons à la collecte de données. Entre ces deux méthodes extrêmes, il y a des systèmes de tests d'une complexité et d'un débit intermédiaires, capables de tester des milliers de substances par jour dans des systèmes cellulaires complexes (p. ex. activité électrique dans des neurones primaires) ou dans des organismes modèles simples tels que le nématode *Caenorhabditis elegans*. Dans le choix d'une méthode, il faut tenir compte à la fois du volume expérimental et de la pertinence pour l'être humain (voir la figure 3.14).

L'HTS est apparu tout d'abord dans l'industrie pharmaceutique (Pereira et Williams, 2007), où il est beaucoup utilisé pour tester systématiquement des millions de petites molécules dans le but de choisir les molécules candidates à l'optimisation de têtes de série en chimie médicinale. Depuis 2005, le consortium

90 Le comité consultatif scientifique de l'EPA examine actuellement le recours à la modélisation PCFP pour les dernières étapes de l'évaluation des risques : <http://www.epa.gov/scipoly/sap/meetings/2010/072010meeting.html>.

91 Le comité reconnaît que la physiologie d'un animal de laboratoire peut être très différente de celle de l'être humain, d'où une inexactitude dans l'extrapolation et l'interprétation des observations.

92 Le comité reconnaît que les effets d'un produit chimique observés *in vitro* peuvent ne pas correspondre à ce qu'ils sont dans un organisme vivant.



(Reproduit, traduit et adapté de Collins *et al.*, 2008, avec l'autorisation de Science)

Figure 3.14

Relation inverse entre la pertinence immédiate pour l'être humain et le volume expérimental

américain Tox21 (voir l'encadré 3.13) a adopté des méthodes d'HTS pour détecter des réactions cellulaires significatives sur le plan toxicologique après l'exposition à des composés chimiques (Collins *et al.*, 2008; Kavlock *et al.*, 2009).

Alors que l'HTS est une méthode bien établie dans la découverte de médicaments et constitue une composante prometteuse d'une stratégie de tests intégrés, son emploi en toxicologie en est à ses premiers balbutiements. Ses points forts et ses limites peuvent ne pas être familiers aux toxicologues et aux évaluateurs de risques, et sont donc passés en revue ici. L'utilisation d'HTS pour des tests de toxicité est très différente de ce qu'elle est pour la mise au point de médicaments (voir l'encadré 3.14). Dans la mise au point de médicaments, les composés sont soumis à l'HTS à une seule concentration (en général 10 μM). Cependant, c'est un principe fondamental en pharmacologie et en toxicologie que l'effet biologique observé d'une substance dépend de sa concentration (ou de sa « dose », lorsque l'on considère l'exposition d'un organisme vivant à la substance). Par conséquent, un HTS portant sur une concentration unique produit des proportions élevées de faux positifs (jusqu'à 95 %) et de faux négatifs (jusqu'à 70 %). Même si cela n'est pas souhaitable, c'est peut-être plus tolérable dans le contexte de la découverte de médicaments. Par contre, ce n'est pas acceptable pour une évaluation toxicologique ou la détermination de priorités, où le profil des produits chimiques doit être établi avec plus d'exactitude. En partie pour répondre aux besoins de profilage

Encadré 3.13

ÉTUDE DE CAS : Le consortium Tox21

Le défi de l'intégration des progrès scientifiques dans la toxicologie réglementaire n'est pas simple à relever. Aux États-Unis, le Programme national de toxicologie (NTP, 2004), le Centre de génomique chimique des NIH (Austin *et al.*, 2004), et l'EPA (EPA, 2009q) ont reconnu le besoin d'innovation dans l'évaluation des dangers et des risques liés aux produits chimiques.

En février 2008, après la parution du rapport de 2007 du NRC intitulé *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and A Strategy*, ces trois agences gouvernementales américaines ont conclu un protocole d'entente (Tox21, 2008). Leur but commun est d'unir leurs compétences et leurs capacités complémentaires afin de transformer la manière de mener des évaluations toxicologiques (Collins *et al.*, 2008). En juin 2010, ce protocole d'entente a été étendu à l'Administration américaine des aliments et drogues (FDA) (Tox21, 2010).

Le consortium Tox21 compte quatre groupes de travail : choix des produits chimiques, choix des tests, informatique, tests ciblés (Kavlock *et al.*, 2009). Au départ, le NTP et l'EPA ont fourni chacun quelque 1400 produits chimiques pour un programme de tests centré principalement sur la biologie des récepteurs nucléaires et d'autres éléments de signalisation cellulaire. Cet effort a démontré que des données de qualité peuvent être obtenues par des méthodes d'HTS, et des exemples de tels résultats commencent à paraître dans la littérature scientifique (Xia *et al.*, 2009). À l'heure actuelle, le consortium élabore une collection de plus de 10 000 produits chimiques présents dans des médicaments et dans l'environnement, et dont l'évaluation préalable devait commencer au milieu de 2011 (Kavlock, communication personnelle).

toxicologique dans la phase pilote du programme Tox21, le Centre de génomique chimique des NIH a mis au point en 2006 une méthode d'HTS fondée sur la relation entre concentration et réaction, appelée *criblage quantitatif à haut débit* (qHTS) (Inglese *et al.*, 2006). L'application du qHTS à des points limites pertinents en toxicologie est maintenant bien établie (Huang *et al.*, 2008; Shukla *et al.*, 2010; Xia *et al.*, 2008).

Les trois principaux points forts de l'HTS sont le grand débit, leur utilité pour déduire les mécanismes d'action d'un composé, ainsi que l'utilisation de matériau humain (au lieu d'un modèle animal) dans les tests. Le débit d'un HTS dépend principalement du temps d'incubation du test et de la complexité des lectures. Dans le cas d'une lecture simple, par exemple l'activité d'une enzyme ou la cytotoxicité aiguë, un HTS permet de tester plus de 100 000 substances à au

Encadré 3.14**ÉTUDE DE CAS : Principales différences entre les tests de toxicité et la mise au point de médicaments**

Un grand nombre des tests et outils d'HTS ont d'abord été créés pour la mise au point de médicaments. Il y a toutefois un certain nombre de différences importantes entre les médicaments et les produits chimiques présents dans l'environnement.

Évaluation préalable de toxicité pour des médicaments et des produits chimiques dans l'environnement

	Médicaments	Produits chimiques dans l'environnement
Variété des produits chimiques	Faible	Grande
Nombre de produits chimiques	De 10 ⁴ à 10 ⁶	De 10 ² à 10 ⁴
Mode d'action visé	Généralement connu et spécifique	Peut être inexistant.
Teneur visée	Élevée	Généralement faible
Tolérance à l'erreur	Les faux positifs peuvent poser des problèmes.	Les faux négatifs ne sont pas acceptables.

(Traduit de Dix *et al.*, 2007)

Les médicaments sont mis au point en fonction de cibles biologiques bien précises; ils ont une affinité moléculaire relativement grande avec leur cible; ils se conforment à un nombre limité de propriétés physico-chimiques (p. ex. règles de Lipinski⁹³); leur profil métabolique est bien compris; ils ont des modalités d'utilisation connues et quantifiées. Un grand nombre d'outils employés en toxicologie informatisée ont été mis au point en tenant compte de ces aspects, mais ont dû être ajustés à l'univers structural plus vaste des produits chimiques présents dans l'environnement. À l'exception des pesticides, les produits chimiques présents dans l'environnement peuvent ne pas avoir de cible biologique précise; ils n'ont pas une grande affinité avec leurs cibles moléculaires; leur profil métabolique est en grande partie inconnu; ils ont des modalités d'utilisation très variables qui peuvent résulter en des expositions très différentes.

93 Les règles de Lipinski servent à évaluer la probabilité qu'un composé chimique ayant une certaine activité pharmacologique ou biologique soit actif lorsqu'il est administré par voie orale chez l'être humain (Lipinski *et al.*, 2001).

moins 7 concentrations différentes par jour. Cela revient à tester tous les produits chimiques disponibles sur le marché — ou davantage que tous ceux qui ont été testés dans toute l'histoire des tests de toxicologie⁹⁴. De plus, ces tests peuvent être effectués sur des cellules ou des protéines humaines, ce qui les rend davantage pertinents. Un HTS permet aussi de déduire directement des données sur les mécanismes biologiques, puisque les tests peuvent être conçus en fonction d'un mécanisme aussi précis ou étendu qu'on le souhaite.

Cette énorme quantité d'information mécanistique est toutefois contrebalancée par des inconvénients tout aussi importants. Les trois principales faiblesses de l'HTS sont l'absence de contexte sous forme d'un tissu ou d'un organisme; l'absence d'information sur l'exposition (voie, ampleur) ou (en grande partie) sur le métabolisme; et les effets limités à un seul type de cellule facile à mettre en culture⁹⁵. Dans un contexte toxicologique, on peut concevoir un HTS comme une série de tests de produits chimiques sur chaque voie et chaque type de cellule d'un organisme plutôt que sur l'organisme entier lui-même. Les conclusions quant aux effets sur l'organisme entier découlent d'un calcul intégrant de nombreux résultats à l'échelle cellulaire (une « signature de bioactivité ») et d'une comparaison avec les résultats de produits chimiques structurellement connexes sur des organismes entiers.

Cette approche est intuitivement attrayante, et des études récentes ont montré qu'elle constitue un moyen prometteur de déterminer des signatures de bioactivité établissant un lien entre l'exposition à un produit chimique et un résultat toxicologique (Judson *et al.*, 2010a, 2011; Martin *et al.*, 2010). Par contre, la capacité de prédire la toxicité pour un animal entier ou pour l'être humain à partir de tests d'une portée limitée (à l'échelle d'une structure, d'une cellule ou d'une voie) n'est pas démontrée. Le développement de la toxicologie pilotée par des HTS et informatisée en est encore à ses débuts, et la capacité prédictive des signatures de bioactivité et des modèles calculatoires fait actuellement l'objet de tests (voir l'encadré 3.15). Même si nous avons de bonnes raisons d'être optimistes, l'histoire de l'évaluation préalable à l'échelle cellulaire et des R(Q)SA dans l'industrie pharmaceutique montre que, tout comme les effets observés sur des animaux de laboratoire, des résultats obtenus dans des cellules ne se répercutent pas nécessairement chez l'être humain. Dans les deux cas, un scepticisme salutaire et des tests rigoureux des hypothèses seront importants pour une mise en œuvre appropriée des HTS dans l'évaluation des risques.

94 Il s'agit toutefois de tests portant sur une seule cible, et il y a de nombreuses cibles. Il faudra davantage de recherche pour identifier les cibles qui sont actuellement inconnues.

95 Beaucoup de recherches sont actuellement en cours pour trouver des solutions à ces limites.

Encadré 3.15

ÉTUDE DE CAS : ToxCast^{MC}

ToxCast^{MC} est un programme de plusieurs années, doté d'un budget de plusieurs millions de dollars, qui vise à appliquer des batteries de tests *in vitro* sur des produits chimiques qui ont déjà été évalués à l'aide de tests *in vivo* traditionnels en ce qui concerne le cancer, l'altération de la fonction reproductive et les troubles de développement. Avec un engagement de transparence et de diffusion publique de toutes les données, il constitue l'effort le plus stratégique et coordonné du secteur public afin de transformer la toxicologie.

L'objectif de ToxCast^{MC} est de produire suffisamment de données sur une grande variété de produits chimiques pour permettre l'identification de « signatures de bioactivité » établissant des liens entre des réactions cellulaires et les résultats sur des organismes entiers observés dans des tests de toxicité traditionnels (Kavlock *et al.*, 2007). Les signatures de bioactivité comprennent des réactions à un niveau d'organisation biologique inférieur à celui d'un résultat pertinent sur le plan de la réglementation. Cela permet d'utiliser des réactions à l'échelle des tissus et des organes comme signatures de bioactivité pour des réactions à l'échelle d'organismes entiers. Ces signatures de bioactivité prédictives sont fondées sur une grande quantité d'information, dont des propriétés physico-chimiques; des modèles de RSA, des analyses génomiques de cellules *in vivo*, des résultats apicaux observés chez des organismes modèles autres que des mammifères, ainsi que des données *in vitro* d'HTS et de tests phénotypiques effectués sur des cellules.

La phase 1 de ToxCast^{MC} a consisté à évaluer 309 produits chimiques différents à l'aide d'une batterie de 467 tests *in vitro* mis au point dans divers contextes technologiques. Les résultats de cette première phase de ToxCast^{MC} (Judson *et al.*, 2009) ont révélé un vaste spectre d'activité chimique à l'échelle des molécules et des voies, les substances réagissant dans environ 50 tests en moyenne, et certaines dans plus de 100 tests. De nombreuses interactions prévues ont été observées dans les données, y compris des effets endocriniens et la métabolisation de composés xénobiotiques. En faisant la correspondance entre les tests et les voies biologiques, on a constaté que les produits chimiques perturbent un nombre très variable de voies, qui peut aller de zéro à des douzaines. Fait intéressant, on a constaté une corrélation inverse statistiquement significative entre le nombre de voies perturbées par un produit chimique à de faibles concentrations *in vitro* et la dose *in vivo* la plus faible à laquelle le produit a des effets toxiques.

suite à la page suivante

Encadré 3.15 (suite)

Les produits chimiques étudiés dans la phase 1 de ToxCast^{MC} appartiennent en grande partie à une liste de pesticides de l'industrie alimentaire, et sont donc généralement considérés comme non génotoxiques. Par contre, on a montré que l'exposition chronique à 21 de ces 309 produits chimiques cause des tumeurs au foie chez le rat. Cette signature de bioactivité suggère que si un produit chimique interagit avec la voie du récepteur gamma du facteur activé de prolifération des peroxysomes (PPAR γ) et avec une ou plusieurs autres voies clés⁹⁶, il y a une hausse significative de la probabilité de tumeurs au foie chez le rat par rapport à des produits chimiques génotoxiques qui ne déclenchent aucun ou qu'un seul de ces processus (Judson *et al.*, 2009). Le Programme national de toxicologie du NIEHS procède actuellement à la mise à l'épreuve de ce modèle de prédiction.

Le programme ToxCast^{MC} entre maintenant dans la phase 2, qui consistera à examiner les effets de 700 produits chimiques supplémentaires dans une gamme semblable de tests. Ces produits comprendront des pesticides de l'industrie alimentaire pour lesquels on possède beaucoup de données, un certain nombre de médicaments qui ont échoué les essais cliniques chez l'être humain, des représentants de plusieurs catégories de composés chimiques produits en grande quantité, ainsi que des additifs alimentaires pour lesquels il y a beaucoup de données. La diversité de ces produits correspond au besoin de caractériser de manière adéquate le spectre complet des substances présentes dans l'environnement que les tests du programme ToxCast^{MC} doivent ultimement permettre d'évaluer de façon préalable et de prioriser.

Simmons *et al.* (2009) ont passé en revue un certain nombre d'approches de l'examen de réactions de stress cellulaire pour l'évaluation préalable toxicologique. Ils ont fait ressortir que, contrairement aux agents pharmaceutiques, qui agissent par des modifications bien ciblées, les substances toxiques présentes dans l'environnement exercent leurs effets toxiques par des mécanismes et des voies plus généralisés. Ils ont émis l'hypothèse que l'évaluation des voies de stress cellulaire donnerait des observations indiquant les principaux modes d'action des substances. Un nombre limité de voies de réaction cellulaire peuvent être activées de manière autonome à l'échelle de la cellule tout en participant à des décisions sur le sort de la cellule, par exemple l'apoptose. Ces voies sont communes à presque tous

96 Ces voies clés sont l'activation du PPAR γ , la régulation à la hausse de la cytokine CCL2, l'antagonisme des androgènes et le stress oxydatif.

les types de cellules de pratiquement tous les mammifères. Elles jouent un rôle fondamental dans l'évolution et la survie des cellules. Elles comprennent les voies qui interviennent dans la réaction au stress oxydatif, aux chocs thermiques, aux dommages à l'ADN, à l'hypoxie, au stress sur le réticulum endoplasmique, au stress dû aux métaux, à l'inflammation et au stress osmotique. Des expériences menées sur des animaux transgéniques ou ayant fait l'objet d'une invalidation génique ont montré l'importance de ces voies dans les processus de développement et la progression des maladies. Une méthode semblable à celle décrite par Simmons *et al.* (2009) a été utilisée pour un petit nombre de produits chimiques avec un biorapporteur chez des levures (Dardenne *et al.*, 2008). Cette méthode a permis de regrouper avec succès des substances chimiques selon leur MA connu, ce qui montre la faisabilité d'un profilage biologique à large spectre à l'aide de systèmes de tests *in vitro*.

L'adoption de l'HTS en toxicologie réglementaire pourrait se faire sur deux fronts, afin de maximiser à la fois le nombre de produits chimiques testés et l'étendue des tests utilisés. L'analyse d'un petit groupe de substances avec un grand nombre de cibles permettrait de déterminer les principales voies de toxicité. L'analyse d'un grand nombre de substances avec un petit nombre de cibles permettrait de démontrer l'utilité de l'HTS pour des applications spécifiques. Ce genre d'approche synergique devrait se traduire par la mise au point d'un processus instructif et fondé sur la biologie pour l'évaluation préalable des produits chimiques et leur priorisation.

Lignées cellulaires, cellules souches et tests *in vitro* de tissus humains

Les tests de dépistage de réactions pertinentes sur le plan toxicologique devraient être effectués *in vitro* sur des cellules humaines aussi représentatives que possible de tissus humains *in vivo*. C'est pour cela que l'on travaille depuis quelques années à l'élaboration de tests cellulaires pouvant servir de tests de toxicité. Par contre, les lignées cellulaires utilisées dans les cultures de tissu classiques ont de sérieuses limites à cet égard⁹⁷, ce qui compromet leur pertinence pour des tests de toxicité.

97 Les lignées cellulaires transformées employées dans les cultures de tissu classiques sont fréquemment issues de cellules cancéreuses et ont souvent des caractéristiques anormales telles que l'aneuploïdie, des propriétés fonctionnelles réduites et un phénotype limité par rapport aux cellules d'origine. De telles lignées cellulaires peuvent ne pas réagir d'une manière normale aux pesticides et à d'autres substances chimiques. Dans le même ordre d'idées, des cultures immortalisées ou néoplasiques contiennent des cellules qui ont des propriétés semblables à celles de cellules souches, notamment un potentiel illimité de prolifération. Cependant, toute lignée cellulaire est formée de purs clones, et les problèmes d'instabilité génomique et épigénétique omniprésents dans les cellules néoplasiques causent des difficultés considérables dans l'élaboration de tests.

De plus, les milieux bidimensionnels (2-D) dans lesquels ces cellules sont cultivées ne reproduisent pas les conditions de microenvironnements *in vivo*. Les techniques de culture 2-D consistent généralement en des cultures monocouches dans des boîtes de Petri, alors que les techniques de culture 3-D permettent la croissance d'amas cellulaires reproduisant plus fidèlement les conditions physiologiques réelles.

Un HTS exige des cellules résistantes, qui ont une capacité illimitée d'auto-renouvellement et qui imitent fidèlement lors des tests le comportement de cellules normales *in vivo*. Les cultures primaires de cellules provenant de donneurs humains peuvent convenir dans certains cas, mais à quelques exceptions près, elles ont une capacité limitée d'auto-renouvellement et peuvent perdre en moins de 24 heures *in vitro* les caractéristiques qui définissent leur type cellulaire. On a récemment constaté que des cellules issues de cellules souches sont des candidates prometteuses pour de futurs tests de toxicité dans des systèmes *in vitro* (Chapin et Stedman, 2009), parce qu'elles sont capables de s'auto-renouveler et qu'elles sont pluripotentes (Nirmalanandhan et Sittampalam, 2009)⁹⁸. Il reste toutefois beaucoup de travail à faire pour caractériser les cellules issues de cellules souches et montrer leur ressemblance avec des cellules natives.

La mise au point de tests à haut débit faisant appel à des cellules souches en est à ses débuts, mais beaucoup de travaux se poursuivent dans ce domaine. L'EST (*Embryonic Stem cell Test*) effectué sur des cellules souches de souris ou de rat (voir l'encadré 3.16) est un exemple de tests d'évaluation préalable *in vitro* qui pourrait servir à classer des produits chimiques selon leur potentiel de toxicité pour le développement. Ce test est parfois utilisé dans l'industrie pharmaceutique (Paquette *et al.*, 2008). Il a été mis au point au Centre de documentation et d'évaluation des solutions de rechange aux expériences sur des animaux (ZEBET) à l'Institut fédéral d'évaluation des risques (BfR) de Berlin, en Allemagne, puis validé par le Centre européen pour la validation de méthodes alternatives (CEVMA), qui fait partie du Centre conjoint de recherche de la Commission européenne situé à Ispra, en Italie⁹⁹. Depuis lors, il a fait l'objet d'une attention considérable et il illustre bien les défis inhérents à la validation de telles méthodes (Daston *et al.*, 2010). Par exemple, la reconnaissance de la validité scientifique d'un test est distincte de son approbation en remplacement d'un test existant (la question de la validation est abordée plus

98 Ces cellules peuvent engendrer les trois feuilletts embryonnaires — l'ectoderme, l'endoderme et le mésoderme —, qui donnent ensuite naissance à tous les tissus et organes au cours du développement de l'embryon.

99 L'EST a également fait partie de la batterie de tests du projet ReProTect, qui a récemment publié une étude prospective couronnée de succès (Schenk *et al.*, 2010).

en détail au chapitre 4). L'EST n'a pas été validé comme test de remplacement des tests de toxicité pour le développement et, selon le site Web du CEVMA, l'OCDE ne prévoit pas l'adopter.

Encadré 3.16

ÉTUDE DE CAS : Le test sur des cellules souches embryonnaires

L'EST (*Embryonic Stem Cell Test* ou test sur des cellules souches embryonnaires) sert à faire l'évaluation préalable de produits chimiques quant à leurs effets potentiels d'inhibition de la différenciation *in vivo* de cellules souches embryonnaires en cardiomyocytes. On a choisi les cardiomyocytes parce qu'ils font partie des premiers systèmes analogues à des organes d'un embryon en développement. De plus, ils sont faciles à identifier à cause de leur activité contractile (Spielmann *et al.*, 1997). L'EST a porté sur un ensemble de 20 composés de référence aux propriétés tératogènes connues. Il a obtenu un score de 78 % sur cet ensemble de composés, avec une classification correcte de 100 % des produits connus pour leurs fortes propriétés embryotoxiques (Genschow *et al.*, 2004). Par comparaison, le test de micromasse et le test de culture post-implantation d'un embryon entier de rat (tests traditionnels *ex vivo*) ont donné des classifications correctes à 70 % et 80 %, respectivement (Genschow *et al.*, 2004; Piersma, 2004; Spielmann *et al.*, 2004).

En 2001, après des études de prévalidation et de validation (Genschow *et al.*, 1999; Scholz *et al.*, 1999a, 1999b), le CEVMA a endossé l'EST comme méthode *in vitro* valable de détection de dangers embryotoxiques (Genschow *et al.*, 2002). Un atelier de suivi organisé à la demande du comité de validation a recommandé que d'autres tests soient mis au point avant que l'EST puisse être utilisé à des fins de réglementation (Spielmann *et al.*, 2006).

L'EST a correctement classé le lithium et le chrome hexavalent comme métaux embryotoxiques, et le chrome trivalent comme non embryotoxique (Genschow *et al.*, 2004; Stummann *et al.*, 2007). À l'inverse, l'EST a mal classé plusieurs composés de substances embryotoxiques (cadmium, arsénite, arséniate) (Stummann *et al.*, 2008) et a donné le diméthylmercure comme non embryotoxique dans quatre expériences sur huit, alors qu'il est fortement embryotoxique (Genschow *et al.*, 2004). L'EST constitue un test d'évaluation préalable *in vitro* pertinent pour la prédiction du potentiel embryotoxique de substances directement tératogènes. Mais il peut entraîner une mauvaise classification de substances protératogènes, qui ont besoin d'une activation métabolique (Hettwer *et al.*, 2009; Marx-Stoelting *et al.*, 2009).

suite à la page suivante

Encadré 3.16 (suite)

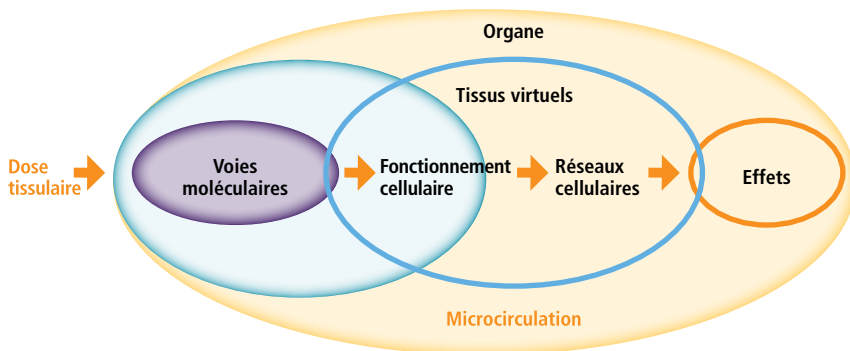
Il existe maintenant un test d'embryotoxicité qui inclut un système d'activation métabolique consistant en des cultures primaires d'hépatocytes isolés. Un système de co-culture a été mis au point : le composé testé est incubé avec des hépatocytes, et le liquide surnageant de la culture d'hépatocytes est ajouté à la culture de cellules souches embryonnaires (Hettwer *et al.*, 2010). À cause de différences dans la bioactivation d'un certain nombre de protérogènes d'une espèce à l'autre, l'EST est optimisé pour tenir compte du métabolisme humain par l'ajout d'enzymes métabolisantes.

L'adaptation de l'EST à des tests de neurotoxicité pour le développement est un domaine de recherche nouveau, et il faut aborder les questions liées à la santé du développement au regard de la biologie du développement neurologique (ainsi que la tératogénicité cardiaque et neurologique). Il faut identifier des marqueurs cellulaires du tronc neural et des marqueurs de différenciation pour divers stades du développement neuronal. L'amélioration du modèle de prédiction de l'EST et l'ajout de points limites toxicologiques pourraient augmenter le pouvoir prédictif de ce test dans le cas de métaux. Il n'est pas encore certain que l'adaptation de l'EST pour des métaux exigera la détermination de points limites spécifiques.

3.3.5 Création de tissus virtuels

Comme on l'a mentionné plus haut, des modèles PCFP peuvent servir à expliquer une relation entre exposition externe et dose tissulaire interne. L'utilité et la prédictivité de ces modèles vont probablement évoluer avec l'amélioration des connaissances scientifiques. À long terme, la mise au point de modèles à plusieurs échelles (ou de « tissus virtuels ») pourrait enrichir les modèles PCFP en faisant le lien entre les résultats de criblages *in vitro* à haut débit et les évolutions pathologiques constatées *in vivo*, et ce pour différentes substances, doses, durées et espèces (figure 3.15) (Shah et Wambaugh, 2010).

Ces modèles visent à prédire des issues histopathologiques à partir d'altérations de phénotypes cellulaires régis par les réseaux régulateurs sous-jacents (voir l'encadré 3.17). Cette démarche est semblable à celle des recherches effectuées en médecine dans les domaines du diagnostic et de la thérapeutique.



(Reproduit, traduit et adapté avec l'autorisation du Groupe Taylor & Francis)*

Figure 3.15

Architecture moléculaire des tissus virtuels

* (Reproduit, traduit et adapté de Shah, I., et J. Wambaugh. « Virtual Tissues in Toxicology », *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 2 janvier 2010, Taylor & Francis, avec l'autorisation de l'éditeur Groupe Taylor & Francis, <http://www.informaworld.com>).

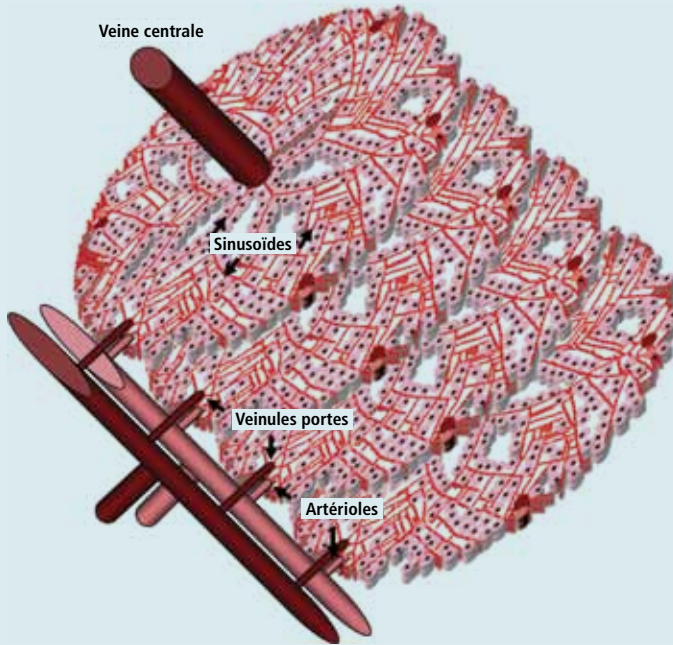
Encadré 3.17

ÉTUDE DE CAS : Mise au point d'un foie virtuel

Le foie est souvent la cible de produits chimiques, et l'on connaît bien son métabolisme, ses réseaux régulateurs géniques, ainsi que la progression des altérations fonctionnelles et des maladies qui l'affectent. Il constitue un point de départ logique pour la mise au point de tissus virtuels pertinents sur le plan toxicologique. Wambaugh et Shah (2010) ont commencé à élaborer un foie virtuel en représentant sous forme informatique l'apport de sang à un lobule hépatique et en fournissant une description de la dose ou de l'exposition du foie à une substance toxique.

Le foie des mammifères se compose d'environ un million d'unités fonctionnelles (lobules) qui reçoivent du sang de une à six triades portes (dont chacune est formée d'une artériole hépatique, d'une veinule porte et d'un canalicule biliaire). Le sang passe de la triade dans l'espace sinusoidal compris entre les hépatocytes, puis il sort par la veine centrale. Les hépatocytes sont disposés en plaques d'une épaisseur d'une ou deux cellules autour de la veine centrale. À mesure que le sang passe dans les sinusoides, les hépatocytes peuvent absorber, métaboliser et sécréter les substances chimiques (y compris les nutriments et les substances xénobiotiques) transportées par le sang.

suite à la page suivante

Encadré 3.17 (suite)

(Reproduit et traduit de Wambaugh et Shah, 2010, avec les autorisations requises)

Représentation du foie virtuel de première génération, avec les triades portes, les sinusoides tapissées d'hépatocytes et la veine centrale

Pour construire leur modèle, Wambaugh et Shah (2010) ont d'abord fait une approximation de l'architecture microanatomique de la vasculature et du parenchyme hépatiques, à l'aide d'un graphe d'adjacence supposant une topologie discrète. Ils ont défini une géométrie simplifiée d'un lobule : nombre de triades portes, facteur de ramification des sinusoides, nombre de sinusoides aboutissant dans une veine centrale, taille des sinusoides ainsi que des hépatocytes et du lobule. Ils ont ensuite répété ce modèle graphique avec ces paramètres et l'ont représenté visuellement dans l'espace. Ils ont utilisé séquentiellement de petites variations aléatoires du positionnement des ramifications des primitives des sinusoides, afin de reproduire l'aspect histologique du lobule. Ils ont enfin placé des artérioles hépatiques et des veinules portes sur le pourtour du lobule, ainsi que des cellules parenchymateuses jouxtant le réseau sinusoidal.

suite à la page suivante

Encadré 3.17 (suite)

Un modèle simple en mode agent a servi à décrire les réactions des hépatocytes. Dans ce modèle, chaque hépatocyte était défini par une vitesse identique de métabolisme des substances xénobiotiques ainsi que par des états fonctionnels mis à jour à chaque unité de temps selon des règles de transition. Les auteurs ont ensuite transformé les éléments sinusoïdaux du réseau vasculaire en un système de compartiments bien intégrés ayant un flux unidimensionnel. Les transferts de masse dans le réseau sinusoïdal se produisaient en périphérie. Enfin, les auteurs ont relié le lobule virtuel à un modèle PCFP pour simuler une exposition systémique. Lors d'un test avec une substance rapidement métabolisée, une augmentation d'hétérogénéité de la concentration du composé de départ dans le réseau vasculaire s'est traduite par une plus grande variation de la réaction cellulaire d'apoptose.

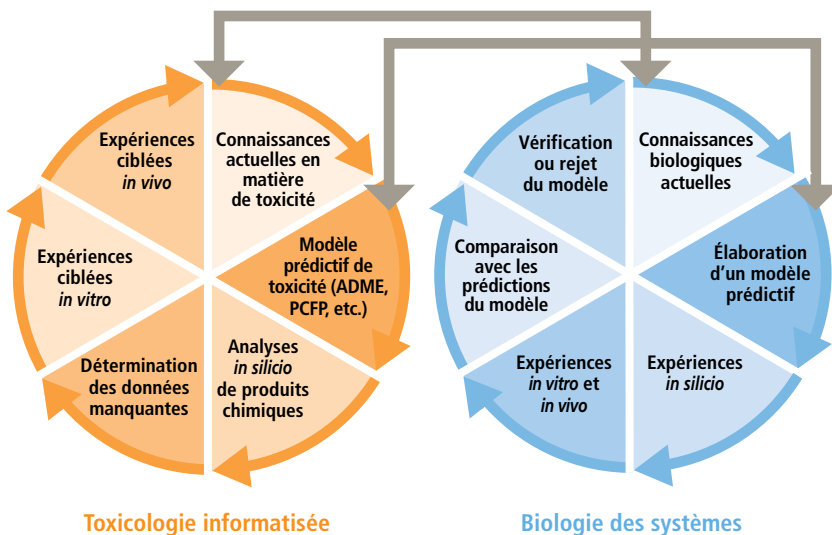
Avec la disponibilité de modèles physiologiquement représentatifs de microdosimétrie hépatique, le foie virtuel est maintenant prêt à incorporer des aspects biologiquement plus réalistes de la dynamique moléculaire des hépatocytes (p. ex. le rôle de l'activation de récepteurs nucléaires dans le déclenchement de la prolifération des hépatocytes et la formation d'une tumeur au foie), y compris des types de cellules en interaction comme les cellules de Kupffer.

Le développement de modèles de tissus virtuels pour des applications en toxicologie est une entreprise à long terme. Des progrès en analyse informatisée d'images histologiques seront nécessaires pour décrire les caractéristiques microanatomiques des tissus et leur hétérogénéité cellulaire. La modélisation de mécanismes fondée sur des connaissances pourra aider à fournir des descriptions de preuves expérimentales et de théories sous forme informatique. Un défi à relever dans ce cas viendra du besoin de normaliser les concepts biologiques et de les organiser à partir de la littérature scientifique. Ces modèles présentent l'avantage de traduire les résultats de criblages à haut débit réalisés *in vitro* en des réactions à l'échelle des tissus. Après la saisie des connaissances disponibles, celles-ci seront traduites en un modèle à plusieurs niveaux, par des méthodes telles que des modèles en mode agent intégrant la microdosimétrie tissulaire, les réseaux régulateurs et les comportements cellulaires. Même si la mise en œuvre de tels modèles pose des défis considérables, ils pourraient aider à caractériser l'exposition des tissus cibles et à explorer divers modèles d'exposition du point de vue des réactions à l'échelle cellulaire. Ces modèles pourraient en outre prédire la réaction de l'être humain à des perturbations de voies métaboliques et quantifier la gamme de variations et de vulnérabilité chez l'être humain. Tout comme dans le domaine biomédical,

il faudra faire des efforts considérables pour élaborer des modèles qui soient à la fois réalistes sur le plan biologique et suffisamment détaillés pour être utiles dans la caractérisation des dangers et des risques.

3.3.6 Résumé des principaux outils de modélisation de la toxicité

L'un des principaux défis de l'élaboration de n'importe quel outil prédictif en toxicologie réside dans la manière d'intégrer les données afin d'obtenir une image suffisamment complète de la réaction physiologique à une exposition. L'HTS et les modèles de R(Q)SA peuvent fournir des données de départ pour un grand nombre de produits chimiques. Les connaissances disponibles sur des substances et des réactions toxicologiques servent à élaborer des modèles prédictifs de toxicité qui peuvent à leur tour faciliter les analyses *in silicio* de nouveaux produits. Là où il manque des données, on peut faire appel à des expériences *in vitro* et *in vivo* ciblées (dans cet ordre) pour produire les données nécessaires à la prise de décisions relatives à l'évaluation des risques. Ces données sont ensuite saisies dans la base de connaissances.



(Reproduit, traduit et adapté de Kitano, H. « Computational systems biology », *Nature*, vol. 420, n° 6912, 2002, p. 206-210, avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd.)

Figure 3.16

La toxicologie informatisée et la biologie des systèmes utilisent des processus intégrés et analogues.

Les modèles prédictifs, de même que la conception de stratégies appropriées de tests *in vitro* et *in vivo*, bénéficieront énormément des données fournies par la biologie des systèmes. Pour cette raison, le comité est d'avis que la biologie des systèmes et la toxicologie informatisée doivent se développer en parallèle, les connaissances produites dans un domaine permettant d'éclairer les décisions prises dans l'autre domaine (voir la figure 3.16).

La prochaine section passe en revue certains des défis scientifiques de la biologie des systèmes et de la toxicologie informatisée que de futurs projets de recherche devront relever afin de faire progresser les modèles à l'échelle des systèmes.

3.4 DÉFIS SCIENTIFIQUES ET OCCASIONS DE RECHERCHE

Une compréhension adéquate des processus biologiques pose des défis scientifiques substantiels. Le comité a décidé de se concentrer sur les défis les plus étroitement liés aux progrès permettant d'élaborer de meilleurs modèles prédictifs de toxicité, qui pourraient contribuer à l'amélioration du système actuel de tests au cours de la prochaine décennie.

En relevant avec succès certains de ces défis, on pourra peut-être mieux s'affranchir des limites du système actuel de tests de toxicité, telles qu'elles sont décrites au chapitre 2. Par contre, il se pourrait que certaines de ces limites ne puissent pas être éliminées à court terme. Une bonne partie des progrès qui, de l'avis du comité, pourraient résulter de l'intégration des IATA dans le processus de tests de toxicité pourront toutefois permettre de s'attaquer à long terme à ces limites.

3.4.1 Élaboration de tests *in vitro* et d'HTS

La toxicologie traditionnelle, qui fait appel à des tests sur des animaux, requiert une extrapolation interspécifique. Le recours à des tests *in vitro* exige un autre type d'extrapolation : comment faire le lien entre des modifications à l'échelle cellulaire et des perturbations significatives à l'échelle de l'organisme — extrapolation de *in vitro* à *in vivo*. Le consortium Tox21 s'attaque à ces questions (voir l'encadré 3.13) (Kavlock *et al.*, 2009), mais beaucoup de travail devra être accompli au cours des prochaines années, tant pour cataloguer les voies touchées que pour mettre au point des tests qui ciblent ces voies. De plus, les tests *in vitro* sont en général très sensibles, mais l'activation de points limites *in vitro* ne représente pas nécessairement une réaction biologique nocive (Rotroff *et al.*, 2010). On travaille actuellement à l'élaboration de signatures prédictives qui faciliteraient l'utilisation de données obtenues *in vitro* pour prédire des réactions *in vivo*, mais la différence entre des réactions d'adaptation et des réactions nocives n'est pas nette (Judson *et al.*, 2010a).

Détermination des voies indicatrices clés

Il faudra probablement de nombreuses années pour comprendre et cartographier toutes les voies de toxicité qui donnent de l'information sur les mécanismes expliquant les points limites toxicologiques observables. Cependant, des examens périodiques des données produites par des tests d'HTS pour tous les produits chimiques pourraient contribuer à faciliter la reconnaissance de nouveaux modèles d'activité biologique. Ces modèles pourraient à leur tour faciliter la détermination d'un ensemble de voies indicatrices dont l'activation serait liée à des résultats toxicologiques précis, ce qui est important pour démontrer l'utilité et la faisabilité de tests *in vitro* (Andersen et Krewski, 2009).

Les voies indicatrices suppriment le besoin d'une compréhension complète et intégrée de systèmes humains ou écologiques, en mettant en évidence des voies précises connues pour intervenir dans des réactions toxicologiques. En examinant ces voies à l'aide d'une variété de techniques *in vivo*, on obtient de l'information sur leur contribution aux réactions toxicologiques et sur les mécanismes de manifestation de ces réactions. L'EPA utilise depuis plus de 20 ans cette technique pour l'étude de schémas d'exposition (Jeffrey, 2000).

L'identification des voies indicatrices appropriées n'est pas tout à fait simple. Il faut prendre en considération un certain nombre d'éléments afin de concevoir des programmes de recherche qui facilitent cette identification. Cela comprend la définition de ce qui est physiologiquement « normal », ainsi que la distinction entre réaction d'adaptation et réaction nocive.

La distinction entre une réaction d'adaptation et une réaction nocive à l'échelle cellulaire est intimement liée à la définition d'un « état de santé optimal ». Ces notions diffèrent d'une discipline scientifique à une autre parce que les points limites ne sont pas les mêmes. Par contre, il est important de bien distinguer les voies de toxicité et les risques à l'échelle cellulaire. À l'échelle cellulaire, l'évaluation des risques ne tient pas compte de considérations probabilistes (voir l'encadré 3.18). Les systèmes de tests *in vitro* ne sont pas conçus pour analyser les « risques pour la cellule »; ils visent plutôt à déterminer des « cibles » moléculaires. Avec les progrès des outils *in vitro* de toxicologie, on peut raisonnablement s'attendre à déterminer un grand nombre des cibles moléculaires qui interviennent dans plus d'une voie biochimique. Pour connaître toutes les voies de toxicité, il faudra acquérir une compréhension détaillée et complète, englobant différents niveaux de complexité biologique, ce qui est l'objectif ultime de la biologie des systèmes.

Encadré 3.18

La notion de risque à l'échelle cellulaire

À l'échelle cellulaire, le risque se rapporte à la notion d'équilibre (ou de déséquilibre) entre des niveaux d'« action » (ou d'effet) et la capacité des mécanismes de protection. Il ne faut pas confondre ce concept de risque avec l'évaluation des risques effectuée dans un contexte de réglementation : cette dernière porte sur les risques à l'échelle des personnes (dans le cas de l'évaluation des risques pour la santé humaine) et des populations (dans le cas de l'évaluation des risques environnementaux). Dans le même ordre d'idées, le terme *lésion* est réservé au cas d'un système dont les mécanismes de protection sont débordés. Les meilleurs exemples de ceci sont probablement le stress oxydatif, qui se manifeste lorsque des conditions oxydantes dépassent la capacité des mécanismes physiologiques de défense, et la toxicité due aux métaux lourds, lorsque par exemple les métallothionéines sont saturées et qu'il n'est plus possible de désactiver d'autres atomes de métal présents dans la cellule.

Même à l'échelle cellulaire, la perturbation d'une voie de toxicité n'entraîne pas nécessairement un effet toxique. Le seuil de surcharge des mécanismes de protection cellulaire peut être différent du seuil d'un effet toxique, ce qui soulève directement la question de l'estimation des risques et de l'étalonnage de réactions *in vitro* qui soient pertinentes *in vivo*.

Mise au point de tests fondés sur le mode d'action

Les techniques telles que l'HTS détectent des effets biologiques dans des tests *in vitro* et visent à déterminer leur pertinence toxicologique (le cas échéant) à l'échelle de l'organisme ou d'une population. Cette approche permet d'obtenir relativement vite une grande quantité d'information sur de nombreuses substances. Avec le temps, on peut parvenir à reconnaître des signatures de bioactivité qui permettraient de déceler des MA (ou des VEN) inconnus à ce jour. Pour sa part, l'étude de MA (ou de VEN) pourrait exploiter les données et les modèles résultants produits par HTS pour établir des liens de cause à effet, ce qui aiderait à élaborer de nouveaux tests mettant l'accent sur les effets d'une exposition sur des voies précises.

Cette approche est communément utilisée pour évaluer le MA de médicaments lorsque des tests biologiques servent à mesurer la capacité d'un composé de perturber des processus intracellulaires ou intercellulaires. La recherche de tests *in vitro* permettant de confirmer des MA est déjà commencée (voir Edwards et Preston, 2008; Elespuru *et al.*, 2009; Huang *et al.*, 2008; Judson *et al.*, 2010a;

Tong *et al.*, 2009). Le comité prévoit néanmoins que la compréhension de voies de toxicité permettra d'élaborer de nouveaux tests mettant pleinement à profit les progrès réalisés grâce aux recherches en génomique, protéomique, métabolomique et bio-informatique présentées dans ce rapport.

Modélisation de relations dose-effet

Pour pouvoir utiliser des données obtenues *in vitro* dans une évaluation des risques pour la santé humaine, il faut connaître la pertinence du degré d'exposition (dose) et de la configuration d'un produit chimique.

Pour établir le degré d'exposition approprié, il faut d'abord connaître la biodisponibilité de la substance. Celle-ci varie selon la voie d'exposition, la source et la distribution de la substance. Pour connaître la pertinence de la forme sous laquelle se présente un produit chimique, il faut connaître les étapes de biotransformation qui modifient le produit au cours de sa distribution vers les organes cibles.

Même si des méthodes *in vitro* peuvent fort bien aider à connaître la biodisponibilité et les modalités de distribution d'une substance, ce ne sont pas les mêmes études qui permettent de faire une estimation de paramètres toxicocinétiques et d'évaluer des mécanismes de toxicité. Pour qu'un modèle (tissulaire) *in vitro* soit fiable, les conditions d'exposition doivent simuler autant que possible celles qui prévalent *in vivo*. Par conséquent, les relations dose-effet déduites de données *in vivo* doivent tenir compte des données physiologiques et cinétiques fournies par un certain nombre d'outils de tests de toxicité. Pour leur part, les données de tests *in vitro* qui tiennent compte de ces mêmes facteurs physiologiques pourraient être plus appropriées et utiles dans une modélisation PCFP.

Jusqu'à ce jour, la plupart des modèles *in vitro* ont porté sur des concentrations relativement élevées et des durées d'exposition relativement brèves; les études d'exposition chronique à de faibles doses n'ont pas été aussi nombreuses. Il faut concevoir des études d'expositions aiguë et chronique dans lesquelles le scénario d'exposition prévue tient compte de la source, de la fréquence et de la durée d'exposition ainsi que de la demi-vie de l'agent chimique. Le comité note que cela représente certains défis d'interprétation des effets d'une exposition chronique dans le cas de tests *in vitro*.

3.4.2 Épidémiologie moléculaire et détermination de biomarqueurs appropriés

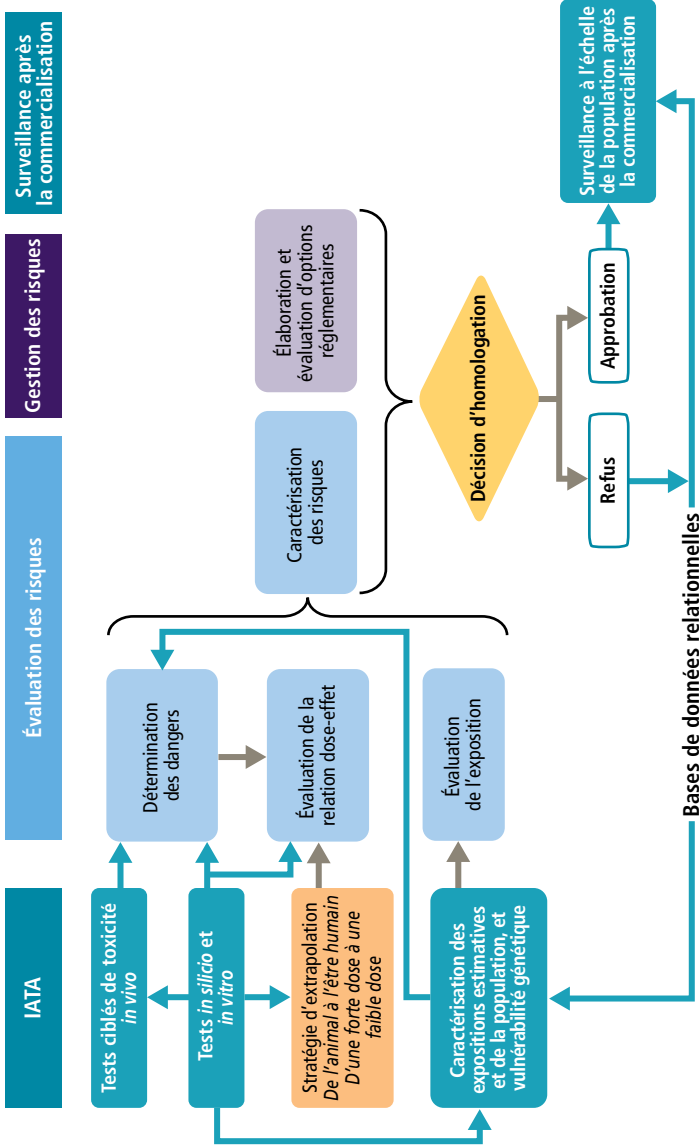
L'épidémiologie génétique met l'accent sur l'étude des variantes génétiques comme déterminants des effets de substances sur la santé au sein de populations. Elle s'intéresse également aux déterminants environnementaux qui contribuent à ces effets. Elle fait appel à des outils de la génétique des populations, de la génétique moléculaire, de l'épidémiologie et de la biostatistique. En général, elle cherche à déterminer des facteurs de vulnérabilité génétique sous la forme de variantes génétiques rares ou communes.

Dans le contexte des IATA, les résultats d'études épidémiologiques moléculaires et génétiques pourraient être très utiles dans la phase de modélisation du processus d'évaluation des risques. Même si une population peut ne pas avoir encore été exposée à la substance étudiée, cette substance peut appartenir à une famille de composés semblables ou connexes ayant un MA ou une VEN pour lesquels des données sur la population en question sont disponibles. Le processus d'IATA pourrait utiliser cette information pour prédire les propriétés toxicologiques de la substance dans des scénarios d'évaluation des risques. La figure 3.17 illustre ce principe. L'utilisation de données épidémiologiques génétiques à propos de substances apparentées sur le plan structural pour prendre des décisions sur un nouveau produit à l'étude est une idée nouvelle qui pourrait améliorer la validité des prédictions résultant d'une évaluation des risques.

Tableau 3.3

Catégories de biomarqueurs pertinentes pour les tests réglementaires de toxicité des pesticides

Type de biomarqueur	Description	Intérêt
Exposition	Présence du produit chimique chez un individu, donnant à penser que l'exposition a entraîné une interaction biologique	Moyen quantitatif d'estimation de l'exposition à un pesticide
Vulnérabilité	Existence de différences entre individus, qui peuvent affecter la réaction aux agents présents dans l'environnement	Évaluation plus fine des risques, grâce à l'identification d'interaction entre gènes ainsi qu'entre des gènes et l'environnement
Effet	Présence d'une maladie, de la progression précoce d'une maladie ou d'événements en marge d'un processus morbide	–
Comparabilité d'une espèce à l'autre	Biomarqueur servant de lien entre la réaction chez les animaux de laboratoire exposés et chez l'être humain	Diminution de l'incertitude dans l'extrapolation d'une espèce à l'autre



(Reproduit, traduit et adapté de Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process, 1983, avec l'autorisation de l'Académie nationale des sciences des États-Unis, gracieuseté des Presses des académies nationales, Washington, D.C.)

Figure 3.17
Incorporation de l'épidémiologie dans le processus d'évaluation des risques préalable à la commercialisation
 Ceci est une version augmentée du processus illustré par la figure de l'encadré 2.2.

L'épidémiologie moléculaire combine la biologie moléculaire et l'épidémiologie traditionnelle afin de mettre au point et d'identifier des biomarqueurs¹⁰⁰ d'exposition, de vulnérabilité, d'effet ou de comparabilité entre espèces (voir le tableau 3.3). Ces biomarqueurs pourraient servir à l'étude des risques génétiques associés à l'exposition à des substances présentes dans l'environnement. Les résultats de ces études serviraient à leur tour à éclairer l'évaluation des risques préalables à la commercialisation de composés ayant une structure semblable (voir la figure 3.17). À cet égard, l'identification de biomarqueurs appropriés améliorerait grandement à la fois les tests de toxicité préalables à la mise en marché et la surveillance post-commercialisation, en fournissant des estimations quantitatives d'exposition tout en réduisant le biais lié à l'échantillonnage. En ce qui concerne les études de surveillance post-commercialisation — qui sont coûteuses et pratiquement impossibles à grande échelle, en particulier avant l'apparition d'une maladie —, le choix de biomarqueurs serait fondé sur des données probantes à propos de l'exposition ou des effets (voir l'encadré 3.19).

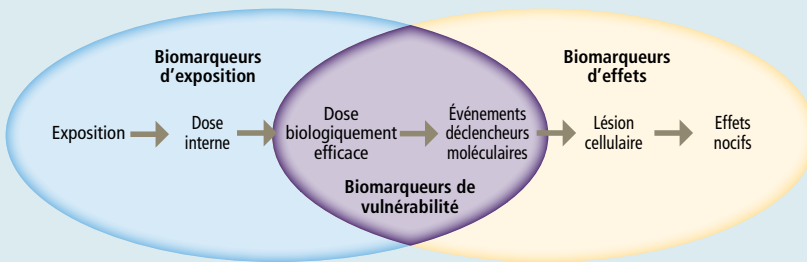
Encadré 3.19

ÉTUDE DE CAS : Biomarqueurs d'exposition et d'effet des organophosphorés

Pour permettre l'étude de relations entre exposition et réaction, les biomarqueurs doivent être des indicateurs mesurables directement liés à l'événement en question et représentatifs de l'exposition, de l'effet ou de la vulnérabilité (Timbrell, 1998). Un biomarqueur idéal serait facile à mesurer et à quantifier, tout en possédant un haut degré de sensibilité et de spécificité. Dans des études toxicologiques, les biomarqueurs servent à détecter et à étudier l'effet de l'exposition à des substances données sur des voies de signalisation spécifiques (Tugwood *et al.*, 2003). Ainsi, ce sont des outils de suivi de réactions biologiques qui permettent d'observer chaque phase du continuum dose-réaction (Schmidt, 2006), en supposant une caractérisation préalable de la voie en question.

suite à la page suivante

100 Le NIEHS (Institut national des sciences de la santé environnementale des États-Unis) définit un biomarqueur comme un « événement moléculaire ou cellulaire clé qui fait le lien entre l'exposition à une substance présente dans l'environnement et un effet sur la santé ». (traduit de NIEHS, 2010).

Encadré 3.19 (suite)

(Conseil des académies canadiennes)

Les biomarqueurs peuvent servir à suivre les événements qui se produisent sur le continuum allant de l'exposition aux effets.

Par exemple, la connaissance des voies de dégradation des organophosphorés dans le corps humain a permis de définir des biomarqueurs spécifiques de l'exposition à plusieurs pesticides organophosphorés (Leng et Lewalter, 1999). Même si ces biomarqueurs ont surtout servi à évaluer l'exposition de travailleurs agricoles (voir p. ex. Hofmann *et al.*, 2009, 2010), on les a aussi utilisés dans une grande variété d'autres sous-populations — dont des enfants (Curwin *et al.*, 2007) et des travailleurs d'usines de pesticides (Leng et Lewalter, 1999) comme marqueurs d'exposition récente. Des biomarqueurs de composés organochlorés biologiquement persistants ont également été définis et utilisés dans des études sur le cancer et d'autres maladies chroniques (voir p. ex. Spinelli *et al.*, 2007). Il n'est pas facile de reconstituer l'exposition à un produit à partir de mesures de biomarqueurs, mais il y a eu beaucoup de recherches dans ce domaine (voir p. ex. Aylward *et al.*, 2010a; Hays *et al.*, 2008, 2010; Krishnan *et al.*, 2010a, 2010b). De fait, l'inhibition de la cholinestérase est un élément du suivi médical de travailleurs exposés (voir Garabrant *et al.*, 2009) et pourrait éventuellement être utilisée dans la surveillance post-commercialisation¹⁰¹.

Les biomarqueurs les plus communs d'effets liés aux pesticides sont centrés sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase, qui est un marqueur de surexposition à des pesticides contenant des organophosphorés et des carbamates (ATSDR, 1997). Contrairement aux biomarqueurs d'exposition, la mesure de l'inhibition de l'acétylcholinestérase permet de tenir compte des variations de vulnérabilité entre individus. Cependant, l'interprétation des données peut exiger des mesures de base et une connaissance de la durée d'exposition (Leng et Lewalter, 1999).

101 Voir par exemple la page <http://www.lni.wa.gov/Safety/Topics/AtoZ/Cholinesterase/Providers.asp>.

Le comité prévoit que la détermination de voies de réaction cellulaire pertinentes sur le plan toxicologique améliorera grandement l'identification de biomarqueurs d'exposition et d'effet, ce qui facilitera la détection précoce des effets dans les populations exposées. Cela est particulièrement pertinent dans le cas d'études de surveillance post-commercialisation. Les biomarqueurs d'exposition peuvent comprendre des métabolites connus de la substance étudiée, à condition qu'ils soient pertinents dans le contexte du scénario d'exposition en question. Il est particulièrement utile de connaître les propriétés toxicocinétiques de la substance (bien qu'elles ne soient presque jamais disponibles dans les cas d'exposition humaine à des pesticides) pour déterminer les métabolites, les tissus et la méthode d'échantillonnage appropriés (Benford *et al.*, 2000). Les biomarqueurs d'effet sont souvent beaucoup moins spécifiques à la substance étudiée et peuvent subir d'autres influences, dont l'état nutritionnel des sujets et les expositions cumulatives. Ils peuvent être utiles dans une surveillance post-commercialisation s'il y a assez de données probantes liant un effet nocif à une exposition particulière. On prévoit toutefois que l'identification de biomarqueurs d'exposition appropriés constituera le moyen de surveillance post-commercialisation le plus utile dans le cas des pesticides.

On croit que la vulnérabilité génétique est l'un des principaux déterminants de la maladie, de sorte que la prise en considération de paramètres qui ont des effets sur la vulnérabilité génétique constituerait un progrès important dans le processus d'évaluation des risques. En comprenant les facteurs qui influencent la vulnérabilité génétique, on pourrait peut-être détecter et caractériser les sous-populations susceptibles d'être à risque par suite d'une exposition. Le défi consistera à déterminer les marqueurs génétiques pertinents dans le cas de catégories chimiques précises (ou d'ingrédients actifs de pesticides) et d'intégrer cette information dans les stratégies de tests de toxicité ainsi que dans les modèles d'exposition utilisés avant la mise en marché des produits.

3.4.3 Réalisation de bases de connaissances intégrées et interactives

La chimio-informatique est cruciale dans l'élaboration des outils et des jeux de données nécessaires pour les IATA (Richard *et al.*, 2008). L'existence de bases de données de toxicité ayant un schéma normalisé, créées avec la participation d'experts et remplies par extraction de données étendues est un préalable à la maturation de la toxicologie prédictive.

L'information patrimoniale sur les effets des produits chimiques est en grande partie dispersée au sein de nombreux organismes et sous diverses formes non compatibles avec des analyses modernes et informatisées. La numérisation de données existantes est une première étape importante de la mise sur pied

d'une source de données toxicologiques accessibles et présentées dans un format commun. La saisie effective et la représentation de données patrimoniales dans le cadre d'un certain nombre d'initiatives illustrent l'intérêt de l'infrastructure informatique (Knudsen *et al.*, 2009; Martin *et al.*, 2009a, 2009b), mais davantage d'efforts seront nécessaires pour amener une plus grande variété de participants afin de rassembler le plus d'information possible. Dans le même ordre d'idées, il faudra mettre au point des environnements techniques communs pour assurer une diffusion constante et uniforme des données à tous les utilisateurs potentiels.

L'existence de fichiers téléchargeables, consultables selon la structure des substances et normalisés, associés à des données de toxicité, permet de détecter des analogues structuraux et de comparer des jeux de données divergents — par exemple, ceux qui résultent d'HTS. La combinaison de résultats d'HTS avec des propriétés physico-chimiques permet d'établir des relations structure-bioactivité (RSBA). Comme les RSBA intègrent des aspects à la fois chimiques et biologiques, elles produisent des prédictions plus solides.

Il faudra consentir des efforts pour que les diverses bases de données nationales et internationales soient compatibles et interopérables. Il faudra aussi s'entendre sur des normes de pratiques informatiques exemplaires (voir p. ex. Judson, 2009). Une fois ces bases de données communes mises sur pied, il faudra des ressources pour les tenir à jour. Pour alimenter les modèles calculatoires fondés sur des données humaines (et non uniquement sur des animaux de laboratoire), les résultats d'études systématiques à propos des effets de produits chimiques sur l'être humain seront nécessaires. Ces données sont recueillies systématiquement lors des essais de nouveaux médicaments soumis à la FDA. La FDA s'est récemment jointe au consortium Tox21 (voir l'encadré 3.13), ce qui facilitera l'inclusion de ces types de données (Tox21, 2010).

3.4.4 Modernisation des pratiques de laboratoire

Les principes de pratiques exemplaires en matière de culture cellulaire ont été énoncés afin de favoriser le maintien de normes élevées de culture cellulaire, et ainsi assurer la reproductibilité, la pertinence et l'acceptation des tests de toxicité *in vitro* (Coecke *et al.*, 2005). Ces lignes directrices devront être périodiquement mises à jour en fonction des besoins propres aux nouvelles techniques de culture cellulaire (Bal-Price et Coecke, 2011; Coecke *et al.*, 2005).

Idéalement, les réactions biologiques déclenchées par les cultures cellulaires employées dans un test devraient approcher celles du système *in vivo*. La croissance et la morphologie cellulaires, l'expression des gènes et le degré de différenciation sont très différents dans des cultures 2-D et dans des cultures 3-D¹⁰² (Yamada et Cukierman, 2007), ce qui peut donner des écarts de cytotoxicité (Barcellos-Hoff *et al.*, 2005; Santini *et al.*, 1999). La communication intercellulaire et les interactions entre les cellules et le substrat jouent un rôle crucial dans la transduction des signaux. Des études menées sur des surfaces de nanostructures ont montré que les signaux extracellulaires peuvent varier avec chaque substrat, entraînant des variations dans l'expression des gènes et le comportement cellulaire (Ruiz *et al.*, 2008). Fait intéressant, contrairement à la majorité des autres cellules, qui meurent par anoikis (apoptose déclenchée par la perte de matrice extracellulaire), les cellules souches peuvent survivre en l'absence d'adhérence à une surface en adhérant les unes aux autres. Cela entraîne le développement d'« organoïdes »¹⁰³, où des variations du microenvironnement déclenchent la différenciation de cellules souches choisies, qui entraîne à son tour des modifications au sein des organoïdes (Markert, 1983). De tels organoïdes 3-D peuvent commencer à imiter certaines des interactions complexes qui interviennent au cours de l'embryogenèse et de l'organogenèse. Des études visant à définir et à réaliser les conditions d'interactions 3-D normales joueront probablement un rôle important dans l'élaboration de normes pour des tests futurs.

Des critères de contrôle de qualité du processus de reprogrammation seront nécessaires pour assurer la pertinence biologique des systèmes cellulaires en vue de répondre à des questions toxicologiques précises. Ces critères pourraient comprendre la détermination de marqueurs propres aux divers stades du développement d'un embryon et d'une lignée, marqueurs exprimés lors de la différenciation cellulaire. Parmi les autres facteurs qui doivent être contrôlés, mentionnons les phases de croissance des cultures, le taux d'oxygène dans le microenvironnement, ainsi que les facteurs de croissance, les nutriments et les éléments à l'état de trace utilisés dans le milieu de culture. Pour maintenir *in vitro* des cellules souches embryonnaires, des cellules souches mésenchymateuses et des cellules souches adultes propres à des organes, il faudra là encore prendre en considération des facteurs spécifiques (Csete, 2005; Linning *et al.*, 2004).

102 Les techniques de culture 2-D consistent généralement en des cultures monocouches dans des boîtes de Petri, alors que les techniques de culture 3-D permettent la croissance d'amas cellulaires reproduisant plus fidèlement les conditions physiologiques réelles.

103 Il est également possible de former des organoïdes en cultivant des cellules autres que des cellules souches, p. ex. des hépatocytes.

3.4.5 Validation et approbation de nouvelles méthodes de test

Avant de pouvoir utiliser de nouvelles stratégies de test dans un contexte de réglementation, il faut faire la preuve de leur validité quant au point limite de toxicité qu'elles sont censées évaluer. L'OCDE définit spécifiquement un point limite comme un « point limite d'un protocole de test » (traduit de OCDE, 2007b). Cela implique que tout nouveau test (ou batterie de tests) doit être mis au point et validé en tant que remplacement d'un et d'un seul protocole existant (approche un pour un).

Les nouvelles méthodes (de test ou autres) portent généralement sur des réactions cellulaires ou physiologiques précises, ce qui exclut une validation dans une approche un pour un à l'aide de données obtenues *in vivo*. Une VEN permet d'utiliser un ensemble de tests (et les bases de données qui en découlent) conçus pour cibler des étapes particulières d'une voie spécifique. Chaque test ou donnée d'une chaîne d'information alimente la prochaine étape d'une IATA ou fait partie intégrante d'une stratégie de tests intégrés (ITS). La justification scientifique d'une nouvelle méthode ou d'un nouvel ensemble de données devrait mettre l'accent sur la comparaison entre le résultat du test et ce que l'on connaît des phénomènes biologiques sous-jacents décrits dans la VEN, éclairant ainsi le processus décisionnel. Il n'est pas nécessaire de couvrir tous les événements d'une VEN, toutes les étapes d'une IATA ou tous les aspects d'une ITS pour faire une évaluation. De plus, lorsqu'un ensemble de tests prédictifs est mis au point et que sa fiabilité est démontrée, l'industrie pourrait s'en servir pour fournir une information définitive sur l'innocuité de composés à un stade précoce de leur mise au point. Cela procurerait des bénéfices substantiels à l'industrie et pourrait contribuer à accélérer la commercialisation de produits chimiques plus sûrs.

La validation d'une nouvelle méthode de test au regard des données d'un test *in vivo* (qui peut lui-même ne pas avoir été validé) montre une faiblesse de principe de l'approche actuelle de la validation scientifique. Le comité croit qu'il est temps de ne plus concevoir la validation dans le cadre d'un remplacement un pour un d'une étude existante sur des animaux et d'adopter une nouvelle approche centrée sur la compréhension des phénomènes biologiques sous-jacents. Cela sera abordé plus en détail au chapitre 4.

3.5 TRANSITION VERS L'AVENIR

Alors que l'HTS, la toxicologie informatisée, la biologie des systèmes, la bio-informatique et d'autres outils d'IATA évoluent des concepts vers les applications, on assiste à un certain nombre d'initiatives nationales et internationales d'intégration de données. Cela comprend : la mise au point de méthodes de test *in vitro*; des tests et batteries de tests *in vitro* à haut débit; la définition de signatures de bioactivité *in vitro* fondées sur des données d'HTS consolidées; l'intégration de résultats de recherches en toxicogénomique et dans d'autres domaines en -omique; la mise au point de logiciels facilitant la catégorisation de produits chimiques en vue de la création de modèles de R(Q)SA. Le dénominateur commun de toutes ces activités est l'abandon progressif de l'observation phénoménologique au profit d'une compréhension des mécanismes d'action en tant que fondement d'une évaluation toxicologique.

Bien que ces initiatives en soient à leurs débuts et que les détails varient de l'une à l'autre, leur objectif central est de beaucoup mieux produire et intégrer des données de sources *in vitro*, *in vivo*, *in chemico* et *in silicio*. L'objectif à court terme est d'établir des liens, sous forme de mécanismes plausibles, entre des données *in vitro*, *in chemico* et *in silicio* et des résultats obtenus *in vivo* en suivant les lignes directrices de test standard. L'objectif à long terme est de tester des dizaines de milliers de produits chimiques à l'aide de techniques de criblage moléculaire rapides et peu coûteuses, de vérifier leur activité biologique en testant des centaines de substances à l'aide de tests *in vitro* plus complexes sur le plan physiologique, pour finalement ne tester que quelques dizaines de composés *in vivo*. Le but ultime est d'évaluer de manière prospective et exacte les dangers de produits chimiques à l'aide de méthodes qui utilisent moins d'animaux et consomment moins de ressources, afin de concentrer les ressources finies disponibles sur les produits et les points limites les plus préoccupants.

Le présent chapitre porte sur l'état de la science des outils d'IATA. Cependant, la science ne fournit en elle-même que les données probantes sur lesquelles se fonde la prise de décisions en matière de réglementation. Les efforts scientifiques doivent être prolongés par une collaboration fonctionnelle entre scientifiques et organismes de réglementation, afin d'assurer une évolution de la science qui soit applicable dans un contexte de réglementation. Le chapitre 4 aborde l'état de l'utilisation d'outils d'IATA, ainsi que les obstacles et les possibilités des IATA dans un contexte de réglementation.

3.6 RÉSUMÉ DU CHAPITRE

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 réglermenter.

Les IATA peuvent faire 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. Les domaines de la biologie des systèmes et de la toxicologie informatisée sont au cœur de cette évolution.

La biologie des systèmes intègre des données d'une vaste gamme de disciplines. Elle repose sur des données existantes résultant d'études *in vivo* et sur les nouvelles connaissances issues de la biologie cellulaire et de la recherche dans les domaines en -omique. Elle repose aussi sur la bio-informatique et la biologie calculatoire, qui fournissent le soutien nécessaire pour rassembler, trier et consulter les énormes quantités de données dont il faut tenir compte pour comprendre dans sa globalité un système biologique complexe. La biologie des systèmes constitue le fondement qui permet de comprendre les modes d'action (MA), puis de déterminer les seuils de perturbation de voies cellulaires cruciales. Ces seuils sont à la base de la réalisation de tests quantitatifs d'HTS et servent à déterminer les biomarqueurs d'exposition et d'effet.

La toxicologie informatisée permet de catégoriser des substances chimiques en fonction de leurs propriétés inhérentes, afin d'en faire l'évaluation préalable et de les prioriser pour des tests subséquents de toxicité. Elle fait appel pour cela à des bases de données relationnelles qui permettent de relier des données d'une multitude de sources. De plus, la toxicologie informatisée met à profit les progrès réalisés en biologie des systèmes pour élaborer des modèles de toxicité prédictive qui reposent sur une compréhension des mécanismes de la physiologie humaine. Les possibilités

suite à la page suivante

RÉSUMÉ DU CHAPITRE *(suite)*

de la toxicologie informatisée vont de pair avec la qualité des données sur lesquelles elle repose. Par conséquent, les efforts internationaux de numérisation des données de toxicité existantes et d'élaboration d'ontologies communes sont essentiels au renforcement de l'utilité et du pouvoir de la toxicologie informatisée. Comme l'on dispose actuellement de peu de données sur la grande majorité des produits chimiques, les méthodes calculatoires n'ont encore qu'une faible capacité prédictive. Cependant, avec la production *in vitro*, par des méthodes d'HTS, de quantités considérables de données sur la bioactivité de milliers de substances, les approches calculatoires évoluent rapidement. Des bases de données relationnelles et bases de connaissances à accès libre, capables de relier des données obtenues *in vivo* et *in vitro*, combinées à des ontologies communes pouvant réconcilier les différences historiques de vocabulaire et de nomenclature, joueront un rôle de plus en plus important.

Non seulement les IATA peuvent combler des lacunes à propos des composés pour lesquels on dispose de peu de données, mais de plus la compréhension chimique et biologique de VEN ou de MA pourrait servir à l'évaluation de substances que l'on connaît mieux, p. ex. les ingrédients actifs de pesticides. Plus précisément, de meilleures connaissances toxicologiques pourraient aider à simplifier les tests et l'évaluation de nouveaux ingrédients actifs de pesticides. Une fois une VEN ou un MA bien établis, les données sur les événements clés pourraient être exploitées par lecture croisée à partir de substances connues. Si un nouveau pesticide correspondait à une VEN définie précédemment, les connaissances disponibles permettraient de justifier une stratégie de test plus efficace où il n'y aurait pas besoin d'évaluer tous les points limites à l'aide de coûteux tests *in vivo*. (Le comité reconnaît que cela n'élimine pas l'existence possible de plusieurs MA ou VEN; c'est pourquoi la mise sur pied d'un référentiel de VEN et de MA rendrait cette approche pleinement utile).

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. De fait, 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. Grâce à ces recherches, on peut se servir d'outils d'IATA pour prédire certains points limites de toxicité aiguë, par exemple l'irritation de la peau. 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).

RÉSUMÉ DU CHAPITRE (suite)

Bien que la détermination de points limites à long terme (cancérogénicité, toxicité pour la reproduction) sans recourir à des animaux pose des défis plus importants, des tests de criblage à haut débit (HTS) produisent à l'heure actuelle des données sur des milliers de produits chimiques. On pourrait devoir attendre au moins une décennie avant que de telles méthodes soient utilisables dans un contexte de réglementation pour des produits bien documentés, mais elles peuvent entre-temps s'avérer utiles pour combler des lacunes d'information dans le cas des substances pour lesquelles peu de données sont disponibles.

Des études épidémiologiques caractérisent des scénarios réels d'exposition à un agent chimique, y compris ses effets à l'échelle d'une population, ce qui peut être extrêmement précieux pour détecter des effets imprévus sur la santé après la commercialisation d'un produit. L'identification et l'adoption de biomarqueurs d'exposition et de maladie appropriés faciliteraient l'exploitation pratique de telles études. Cela renforcerait le processus de réglementation et augmenterait la profondeur et la solidité des jeux de données épidémiologiques existants. Ces données épidémiologiques pourraient alors servir d'intrants pour des modèles d'exposition et l'évaluation de substances connexes avant leur mise en marché.

Les nouvelles méthodes (qu'elles reposent ou non sur des tests) ciblent généralement des réactions cellulaires ou physiologiques, et excluent de ce fait une validation dans une approche un pour un à l'aide de données obtenues *in vivo*. La méthode des 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 ITS globale. La justification scientifique d'une nouvelle méthode ou d'un nouveau jeu de données doit 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, contribuant ainsi au processus décisionnel. Il n'est peut-être pas nécessaire de couvrir tous les événements d'une VEN, toutes les étapes d'une IATA ou tous les aspects d'une ITS pour faire une évaluation. De plus, lorsqu'un ensemble de tests prédictifs est mis au point et que sa fiabilité est démontrée, l'industrie pourrait s'en servir pour fournir une information définitive sur l'innocuité de composés à un stade précoce de leur mise au point. Cela procurerait des bénéfices substantiels à l'industrie et pourrait contribuer à accélérer la commercialisation de produits chimiques plus sûrs.

4

L'état du recours à des stratégies de tests intégrés pour l'évaluation des risques

- **Applications actuelles des IATA au Canada, aux États-Unis et en Europe**
- **Validation scientifique et approbation de tests d'IATA**
- **Répondre aux besoins des organismes et du processus de réglementation : le besoin d'un engagement fonctionnel**

4 L'état du recours à des stratégies de tests intégrés pour l'évaluation des risques

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?

LISTE DE TERMES CLÉS*

Cytotoxicité

Capacité d'une substance de causer des dommages structuraux ou fonctionnels à une cellule vivante.

Évaluation préalable de toxicité

Méthode expérimentale conçue pour faciliter l'analyse rapide d'un grand nombre de produits chimiques, afin de déterminer ceux qui méritent une étude plus poussée (plus spécifique). L'évaluation préalable est habituellement utilisée dans les premières étapes d'une approche progressive. Elle est généralement à haut débit et très sensible. Dans une évaluation préalable de toxicité, on peut tolérer des faux positifs mais non des faux négatifs.

Marge de sécurité

Différence entre la dose de référence (DRf) et la dose ou la concentration réelle d'exposition.

Perturbateur endocrinien

Substance exogène qui peut modifier la fonction endocrinienne et avoir des effets (potentiellement nocifs) sur l'organisme, sur ses descendants ou sur des populations ou sous-populations d'organismes.

Pharmacocinétique inverse

Méthode qui consiste à calculer un degré d'exposition (ou dose) chez l'être humain à partir d'une concentration *in vitro* efficace.

Validation

Établissement de la fiabilité et de la pertinence d'une méthode de test. La fiabilité se rapporte à la reproductibilité des résultats du test, alors que la pertinence se rapporte à l'utilité des données produites en rapport avec l'objectif visé.

*Termes clés employés par le comité dans tout le rapport. D'autres termes sont énumérés dans le glossaire technique de l'appendice A.

4.1 APPLICATIONS ACTUELLES DES IATA AU CANADA, AUX ÉTATS-UNIS ET EN EUROPE

Comme on l'a exposé au chapitre 3, l'approche IATA vise à intégrer toutes les données utiles — notamment la catégorisation et la priorisation des produits chimiques — pour éclairer une évaluation des risques à l'aide d'une hiérarchie de tests (voir la figure 3.1). Cette approche holistique peut être extrêmement fructueuse dans un contexte de réglementation. Elle permet d'accélérer le processus d'évaluation des produits à faible risque, de repérer tôt dans le processus les substances à haut risque qui devront être soumises à des tests supplémentaires, ainsi que d'augmenter le nombre total de produits évalués.

Le présent chapitre montre des exemples où une stratégie d'IATA (ou des composantes d'une approche intégrée) a permis d'appuyer la prise de décisions en matière de réglementation de produits chimiques en général, et le cas échéant de pesticides en particulier. Il décrit de plus les tests de remplacement utilisés (tests et autres outils) et à quelles fins. Pour limiter son propos, le comité d'experts a concentré son attention sur la mise en œuvre de la réglementation au Canada, aux États-Unis et dans l'Union européenne.

Le chapitre se termine sur une discussion des défis et des possibilités d'une réforme de la réglementation. À cet égard, le comité est d'avis que les décisions de réglementation doivent être fondées sur les meilleures connaissances scientifiques disponibles. Toute modification du système de tests réglementaires de toxicité devrait être guidée par ce principe directeur.

Les ingrédients actifs des pesticides font partie des composés commercialisés les plus sévèrement réglementés. L'évaluation toxicologique d'un ingrédient actif suit un protocole semblable à celui de l'évaluation préclinique de l'innocuité d'un médicament. Pour cette raison, les ingrédients actifs des pesticides font partie des produits chimiques commercialisés pour lesquels on a le plus de données (voir le chapitre 2). Tout à fait à l'opposé, les données sur la plupart des autres composés chimiques sont limitées ou inexistantes. C'est le cas de la plupart des produits chimiques industriels, qui n'ont pas fait l'objet de beaucoup de tests de toxicité avant leur commercialisation. Certains pays ont entrepris de combler le manque de données de toxicité sur ces produits, en particulier ceux qui sont fabriqués ou importés en grande quantité¹⁰⁴. En raison de leur

104 L'OCDE définit une grande quantité comme une production de plus de 1000 tonnes par année dans au moins un pays ou une région (OCDE, 2004a).

nombre très élevé, il est impossible de faire une évaluation de toxicité complète de tous ces produits par des moyens conventionnels. Par conséquent, des mesures visant à combler les lacunes des données doivent reposer sur des approches nouvelles, afin de déterminer les substances dont le profil de toxicité justifie une investigation plus poussée.

4.1.1 Le Canada

Le Canada est un chef de file mondial de la réalisation et de la mise en œuvre d'outils *in silicio* d'évaluation préalable et de priorisation. Ces travaux sont principalement régis par la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE). Cette loi exigeait de catégoriser et d'établir les priorités d'évaluation pour les quelque 23 000 substances inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS)¹⁰⁵, et ce au plus tard en septembre 2006 (Gouvernement du Canada, 1999), et elle a conduit à l'élaboration du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC). L'objectif du PGPC est d'évaluer d'ici 2020 toutes les substances de la LIS présentes au Canada et d'élaborer au besoin des stratégies de gestion des risques. La LCPE et le PGPC sont présentés plus en détail ci-après.

La Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

Depuis le 1^{er} juillet 1994, quiconque veut importer ou fabriquer une nouvelle substance¹⁰⁶ au Canada doit en aviser le Programme des substances nouvelles (Gouvernement du Canada, 1994b, 2005). Les quelque 5000 substances de transition qui ont été mises sur le marché canadien pour la première fois entre 1987 et 1994 ont fait l'objet d'une évaluation quant aux dangers pour la santé et à l'exposition prévue (Environnement Canada, 1994). Par contre, ce ne fut pas le cas pour les produits chimiques introduits au Canada avant 1987. La LIS répertorie les quelque 23 000 substances qui ont été fabriquées, importées ou utilisées au Canada entre le 1^{er} janvier 1984 et le 31 décembre 1986 (Environnement Canada, 2010).

En vertu de la LCPE de 1999, les ministres de l'Environnement et de la Santé doivent identifier et catégoriser les produits chimiques de la LIS qui sont persistants ou biocumulatifs et qui sont intrinsèquement toxiques pour l'être humain ou présentent le plus grand potentiel d'exposition humaine¹⁰⁷. Pour répondre à ces exigences de la LCPE, il a fallu coordonner l'action d'agences fédérales et mettre au point de nouveaux outils prédictifs aidant à établir les priorités en fonction de

105 En anglais *Domestic Substances List* (DSL), parfois aussi appelée *Existing Substances List*.

106 Une substance est considérée comme nouvelle si elle ne figure pas dans la LIS.

107 Il a fallu pour cela établir avec soin le sens du mot *toxique* dans la LCPE. En vertu de la LCPE, le danger et l'exposition doivent être pris en considération dans l'évaluation de la toxicité d'une substance (Environnement Canada, 2006; Santé Canada, 2007).

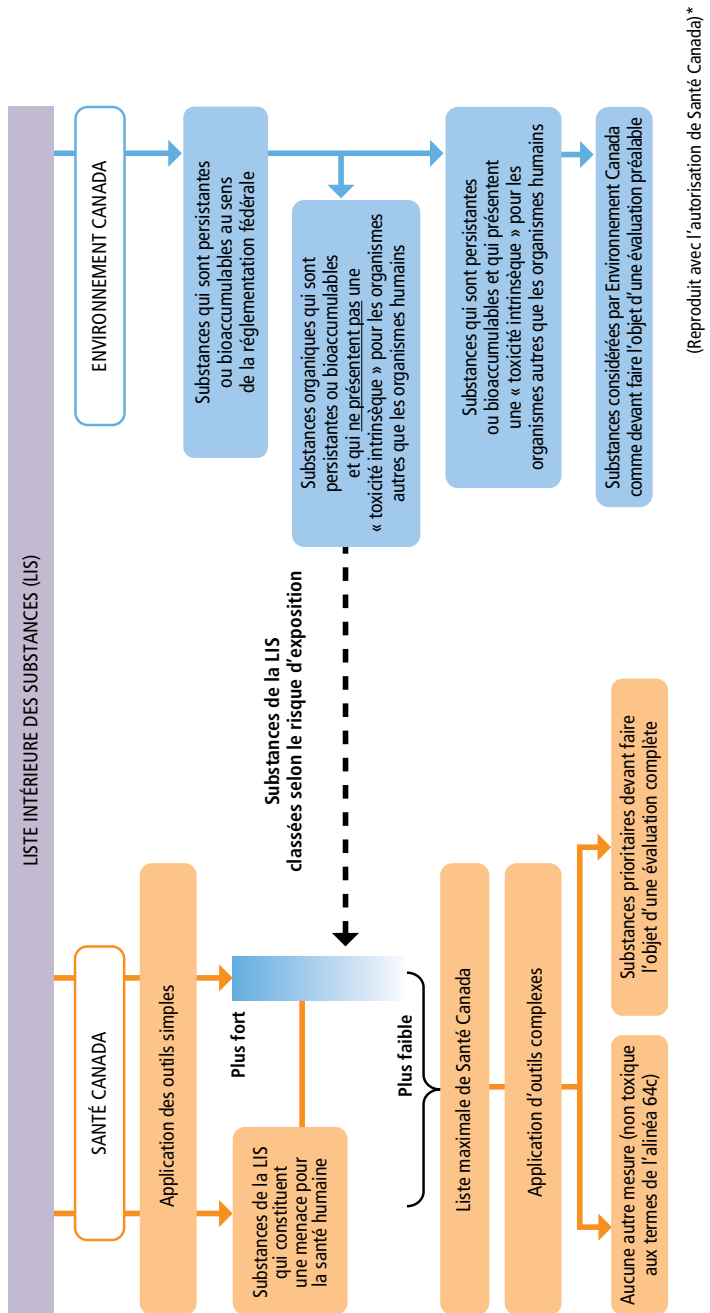


Figure 4.1
L'évaluation préalable des 23 000 substances inscrites sur la LIS a exigé une coordination entre organismes fédéraux ainsi que l'élaboration et l'utilisation d'outils prédictifs spécialisés.

* Les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS) : Approche, résultats et prochaines étapes, Santé Canada, 2008. Reproduit avec l'autorisation du ministre de la Santé, 2011.

l'information sur l'exposition et les dangers (voir la figure 4.1) (Patterson *et al.*, 2007). La première étape de ce processus d'évaluation préalable fait appel à des modèles prédictifs conservateurs. Elle intègre des données sur la structure et la toxicité des substances afin de déterminer les dangers qu'elles présentent.

Santé Canada a mis au point deux outils de priorisation en vue de compléter une évaluation exhaustive des données existantes. Ces outils ont servi à détecter les lacunes des données disponibles et à déterminer les priorités de tests de produits chimiques. Ils ont exploité les données existantes d'une manière hiérarchique en tenant compte de multiples points limites préoccupants et des conséquences possibles pour la santé (voir l'encadré 4.1).

Encadré 4.1

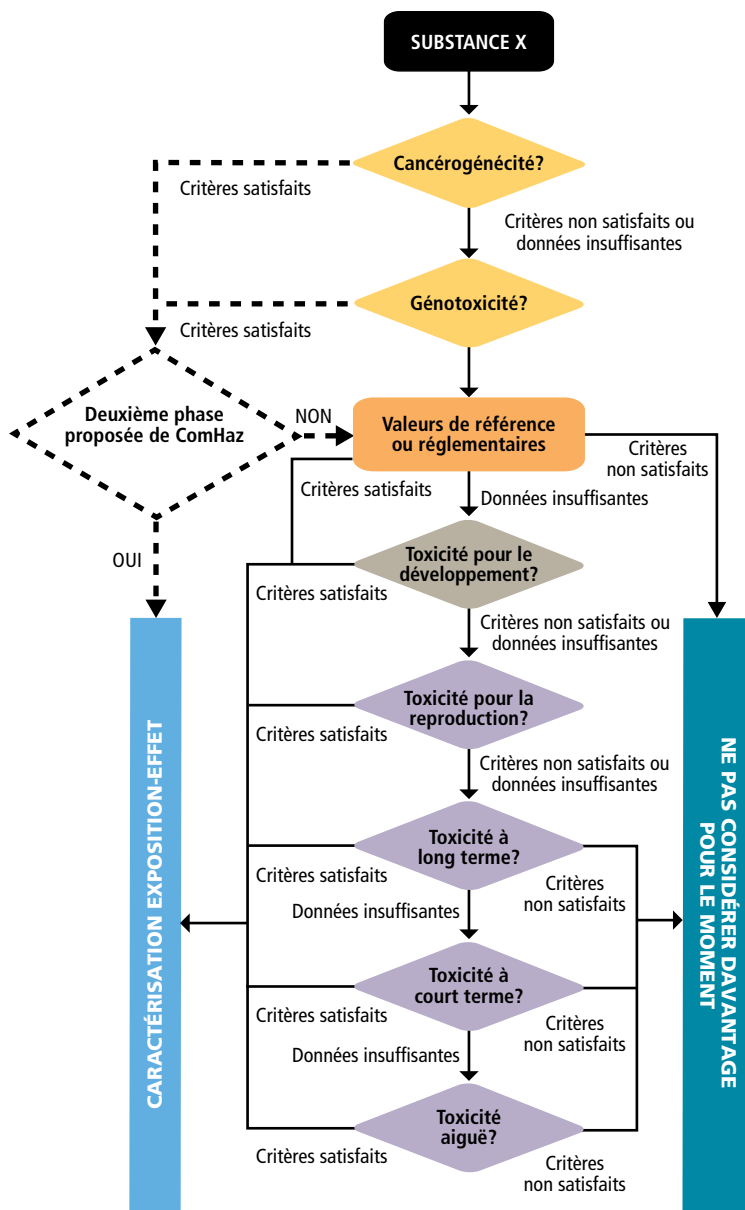
ÉTUDE DE CAS : Outils de détermination des priorités en matière de prédiction des dangers dans le cadre de la LCPE

SimHaz a été conçu pour faire une évaluation préalable de substances et les prioriser en les comparant à des listes de substances très ou peu dangereuses dressées par d'autres organismes (voir Hughes *et al.*, 2009)¹⁰⁸. Cependant, SimHaz a été moins utile pour déterminer les substances pour lesquelles il fallait davantage de données, puisqu'il reposait en grande partie sur des initiatives existantes et avait tendance à favoriser les composés pour lesquels il y avait beaucoup de données (Hughes *et al.*, 2009).

ComHaz est un outil plus complexe de détermination des dangers, qui permet d'analyser de manière systématique et hiérarchique de multiples points limites sur la base des répercussions possibles sur la santé et de valeurs de référence réglementaires (voir la figure 4.2). Les produits chimiques sans seuil sont considérés avant les autres. Si une substance répond aux critères associés à un point limite donné, elle est considérée comme prioritaire pour une évaluation plus poussée, qui comprend une étude des relations dose-effet (Hughes *et al.*, 2009).

Les sources d'information utilisées ont également été classées par ordre décroissant de confiance allant des données primaires de toxicité aux RSA non quantitatives (voir la figure 4.3). Toutes les données ont en outre été soumises au jugement d'experts scientifiques non liés à leur source.

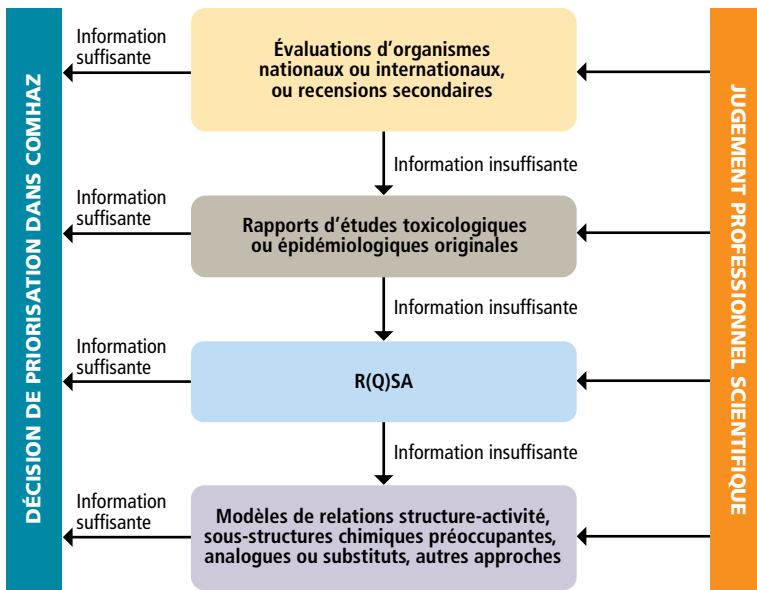
108 Ces listes ont été évaluées pour ce qui est de leur fiabilité et de leur transparence. Hughes *et al.* (2009) énumèrent toutes ces listes.



(Reproduit et traduit de *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, avec les autorisations requises)*

Figure 4.2
ComHaz permet d'établir une hiérarchie de priorité des produits chimiques

*Reproduit et traduit de Hughes, K., J. Paterson, M.E. Meek, « Tools for the prioritization of substances on the Domestic Substances List in Canada on the basis of hazard », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 55, n° 3, 2009, p. 382-393, avec l'autorisation d'Elsevier.



(Reproduit et traduit de *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, avec les autorisations requises)*

Figure 4.3

Ordre de priorité des sources de données utilisées dans l'outil ComHaz

*Reproduit et traduit de Hughes, K., J. Paterson, M.E. Meek, « Tools for the prioritization of substances on the Domestic Substances List in Canada on the basis of hazard », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 55, n° 3, 2009, p. 382-393, avec l'autorisation d'Elsevier.

L'évaluation préalable et la priorisation ont été terminées en 2006, et le Canada est alors devenu le premier pays à avoir évalué systématiquement tous les produits chimiques commercialisés (voir ONU-DDD, 2009). Sur les 23 000 substances évaluées, 4300 ont été jugées prioritaires pour des tests plus approfondis dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC), 500 d'entre elles représentant « la plus grande priorité »¹⁰⁹.

Le PGPC a été mis sur pied en 2006 en vertu de la LCPE afin de poursuivre l'évaluation des substances jugées de la plus grande priorité. Les objectifs fondamentaux du PGPC sont les suivants : mettre en œuvre des mesures

109 Voir la page <http://www.parl.gc.ca/HousePublications/Publication.aspx?DocId=3077462&Mode=1&Parl=39&Ses=1&Language=F>

proactives qui amélioreront ultimement le bien-être de tous; diminuer les coûts de décontamination de l'environnement; faire du Canada un chef de file mondial en matière de politiques fondées sur la science; améliorer le climat des affaires au Canada (voir Briand, 2010).

Sur les 500 substances de plus grande priorité résultant de l'évaluation préalable en vertu de la LCPE, environ 140 étaient utilisées commercialement au Canada au moment de l'évaluation, 160 ont été regroupées en vue d'une évaluation par l'industrie pétrolière, et 200 sont en cours d'évaluation dans le cadre du programme intitulé *Défi*. Ce programme exige de l'industrie qu'elle fournisse des renseignements précis (sous forme d'enquête), afin de faciliter l'ébauche d'une évaluation servant à déterminer si une substance doit faire l'objet d'une gestion plus poussée des risques. Dans le cadre du programme *Défi*, les importateurs, les fabricants et les utilisateurs doivent fournir aux organismes de réglementation gouvernementaux des données concernant l'utilisation et l'exposition à ces substances.

Une fois ce processus terminé pour les substances de grande priorité, il se poursuivra pour celles dont la priorité a été jugée moyenne ou faible. D'autre part, des consultations sont en cours afin de déterminer comment atteindre l'objectif d'évaluer et de prendre en charge ces substances d'ici 2020.

4.1.2 L'Union européenne

L'Union européenne (UE) est considérée comme un chef de file mondial de la promotion et de l'élaboration de nouvelles stratégies de test (Hartung, 2010). Deux importantes initiatives européennes — le Règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques (REACH), et la Directive Cosmétiques¹¹⁰ — auront probablement des conséquences bien au-delà des frontières de l'UE, avec des répercussions très importantes sur l'industrie à l'échelle internationale.

Le REACH

Entré en vigueur le 1^{er} juin 2007, le REACH s'attaque au manque d'information de sécurité sur la majorité des produits chimiques largement utilisés. Ce règlement vise aussi à éliminer les redondances, le manque d'efficacité et l'inefficacité, en remplaçant quelque 40 textes législatifs différents par une approche unique

110 La Directive Cosmétiques est la Directive 76/768/CEE, qui a été mise à jour en janvier 2003 pour bannir 1 100 substances des produits cosmétiques. Le règlement de la Commission européenne n° 1223/2009 a par la suite été adopté le 30 novembre 2009. La plupart des dispositions de ce nouveau règlement entreront en vigueur le 11 juillet 2013 et remplaceront la Directive Cosmétiques (76/768/CEE).

de la réglementation des produits chimiques (voir Commission européenne, 2007)¹¹¹. Dans le cadre législatif précédent, les produits chimiques « nouveaux » et « existants » étaient réglementés de manière différente. Les nouvelles substances introduites après 1981 étaient soumises à certains tests de toxicité avant leur mise en marché. Par contre, les substances existantes — c'est-à-dire celles qui étaient commercialisées entre le 1^{er} janvier 1971 et le 18 septembre 1981 et qui figuraient dans l'Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes (EINECS) — bénéficiaient d'une clause de droits acquis (Commission européenne, 1998; voir aussi Williams *et al.*, 2009). Par conséquent, même si certaines données de toxicité étaient disponibles pour environ 65 % des composés chimiques produits en grande quantité, elles ne correspondaient pas aux exigences fixées pour les nouvelles substances. On a estimé qu'il n'y avait pas du tout de données recueillies pour 21 % des produits chimiques (Allanou *et al.*, 1999)¹¹². (Une présentation détaillée du REACH déborde le cadre de ce rapport, mais l'encadré 4.2 en donne un bref aperçu.)

Encadré 4.2

Le REACH en bref

Le REACH est le Règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques, qui régit les produits chimiques industriels au sein de l'Union européenne.

Homologation

En vertu du REACH, tout fabricant, importateur ou utilisateur de plus de 1 tonne par année d'une substance visée par le règlement doit faire homologuer la substance auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA). Pour ce faire, il doit fournir :

- un dossier technique dans le cas d'une quantité de 1 tonne ou plus;
- un rapport sur la sécurité chimique (RSC) dans le cas d'une quantité de 10 tonnes ou plus.

suite à la page suivante

111 Même si le REACH ne s'applique pas spécifiquement aux ingrédients actifs des pesticides, il s'applique aux produits de formulation et aux utilisations à d'autres fins des ingrédients actifs de pesticides (Bergeson *et al.*, 2008).

112 Les ventes annuelles de 10 000 substances ont dépassé les 10 tonnes, alors qu'elles ont été de 1 à 10 tonnes pour 20 000 autres substances.

Encadré 4.2 (suite)

Les exigences en matière d'information pour l'enregistrement en vertu du REACH augmentent avec le volume.

Tonnes par année	Données sur les propriétés intrinsèques requises pour l'enregistrement						
	PC, informations toxicologiques et écotoxicologiques	Propriétés Physico-chimiques (PC)	Informations toxicologiques et écotoxicologiques			PC, informations toxicologiques et écotoxicologiques	Informations toxicologiques et écotoxicologiques
	Toutes les données pertinentes disponibles	Exigences de l'annexe VII	Exigences de l'annexe VII	Exigences de l'annexe VIII	Exigences de l'annexe IX	Exigences de l'annexe X	
1–10	X	X	X				
10–100	X	X	X	X			
100–1 000	X	X	X	X	X		
> 1 000	X	X	X	X	X	X	

(Adapté de CNRS, 2007)

L'étendue et la quantité des données toxicologiques à fournir dans le dossier technique et le RSC augmentent avec le volume utilisé¹¹³, le tonnage étant essentiellement une manière de représenter l'exposition de l'être humain et de l'environnement à une substance (Williams *et al.*, 2009).

Un RSC est obligatoire pour toute substance fabriquée, importée ou utilisée à raison de plus de 10 tonnes par année. Le RSC comprend une évaluation précise des risques — aussi appelée *évaluation de la sécurité chimique* (ESC) — pour toutes les utilisations connues de la substance en question (Schoeters, 2010).

Le processus d'homologation des produits chimiques existants est prévu de novembre 2010 à mai 2018. Les dossiers décrivant les propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques de tous les produits chimiques vendus à raison de plus de 1 tonne par année par entreprise doivent être complétés d'ici juin 2018 (Schoeters, 2010).

suite à la page suivante

113 Les précisions quant aux données exigées figurent aux annexes VII à XI du REACH (UE, 2006).

Encadré 4.2 (suite)

Évaluation

Une évaluation du dossier en vue de proposer des tests visant à combler les lacunes des données sera obligatoire pour toute substance des deux catégories de tonnage les plus élevées du tableau ci-dessus (voir Warhurst, 2006). L'ECHA évaluera environ 5 % des dossiers soumis pour les tonnages moindres, afin de s'assurer de leur conformité (Williams *et al.*, 2009).

Autorisation

Le processus d'autorisation vise à contrôler l'utilisation des produits chimiques les plus préoccupants. Ceux-ci comprennent les substances qui répondent à l'une des descriptions suivantes :

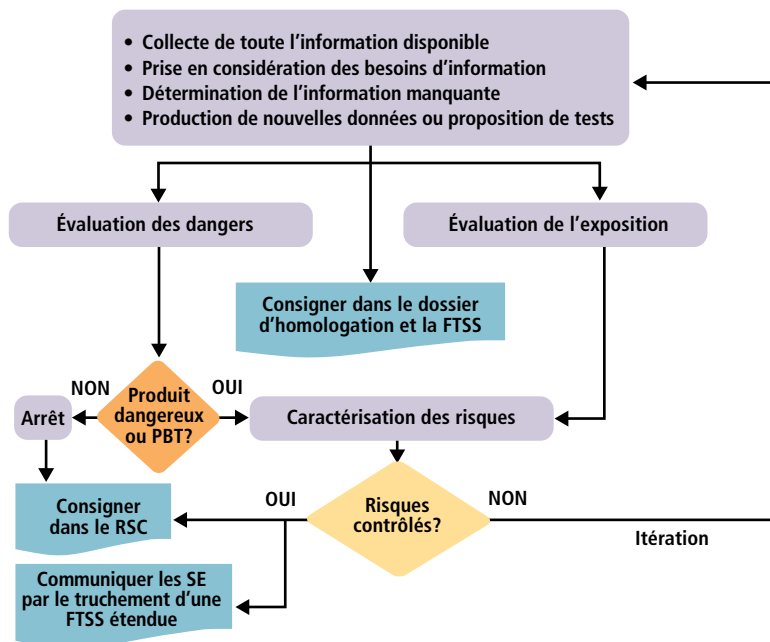
- substances répertoriées comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction;
- substances persistantes, bioaccumulatives ou toxiques (PBT);
- substances très persistantes et très bioaccumulatives (vPvB);
- substances qui soulèvent un degré équivalent de préoccupation, en raison de leurs effets sérieux probables sur la santé humaine ou l'environnement.

Les produits chimiques autorisés seront soumis à des examens périodiques, et leur usage sera limité à ce qui est spécifié dans leur demande d'autorisation. De plus, les demandes d'autorisation seront rendues publiques, afin de promouvoir la mise au point et l'adoption de solutions de remplacement plus sûres.

Restrictions relatives aux produits chimiques

Les États membres peuvent prendre des mesures afin de restreindre la fabrication, la vente ou l'utilisation de substances réputées poser des « risques inacceptables pour la santé humaine et l'environnement ». Il n'est pas nécessaire qu'un produit chimique soit homologué pour qu'un État membre demande une restriction à son sujet. Ce mécanisme permet de traiter des produits chimiques exemptés d'homologation ou des produits chimiques existants qui n'ont pas encore été homologués (Warhurst, 2006).

Même si les estimations varient, le recours à des tests de toxicité *in vivo* pour répondre aux exigences du REACH en matière de données serait coûteux et nécessiterait l'utilisation d'un grand nombre d'animaux. Les estimations initiales de l'UE étaient de 1,2 à 2,4 milliards d'euros et de 2,1 à 3,9 millions d'animaux.



(Reproduit et traduit avec l'autorisation de l'Agence européenne des produits chimiques, <http://echa.europa.eu/>)

Figure 4.4

Le processus du REACH

En prescrivant explicitement l'utilisation de toutes les données disponibles pour éclairer une évaluation des risques, le REACH constitue le premier exemple tangible d'une initiative législative qui incorpore les IATA.

Ces estimations ont été contestées par Rovida et Hartung (2009), selon qui il faudrait plutôt 9,5 milliards d'euros et 54 millions d'animaux, alors que d'autres estimations font état d'un nombre d'animaux pouvant atteindre 141 millions (Schoeters, 2010)¹¹⁴. Quels que soient les chiffres définitifs, pour satisfaire aux exigences du REACH, il faudra probablement encourir des coûts importants ou adopter de nouvelles approches des tests de toxicité.

114 Ces études disent tenir compte de facteurs non inclus dans les estimations initiales : l'expansion de l'UE de 12 à 27 membres, plus 3 pays non-membres de l'UE qui suivront le REACH; le quasi doublement de l'industrie chimique européenne de 1994 à 2008; l'augmentation possible du recours à des études coûteuses sur la toxicité pour la reproduction portant sur deux générations, qui exigeraient 3200 rats par produit chimique au lieu de l'estimation initiale de 784 pour les études portant sur une génération (Hartung et Rovida, 2009; Rovida et Hartung, 2009).

De fait, le REACH stipule explicitement que de nouvelles études sur des animaux vertébrés ne devraient être utilisées qu'en dernier recours. Dans cette optique, la réglementation demande spécifiquement d'adopter des stratégies d'IATA, dont l'utilisation optimale des données existantes, l'élimination d'études de toxicité en double et la promotion des échanges de données (UE, 2006). Elle dicte en outre un certain nombre d'options pour faire en sorte que toutes les données existantes (et scientifiquement crédibles) soient utilisées dans le processus d'évaluation préalable et de priorisation (UE, 2006) :

- l'examen de l'information de toxicité et d'écotoxicité existante, avant la prise de décisions concernant d'autres données exigées; cette information peut comprendre des études épidémiologiques, des modèles informatiques et des sources de données d'autres pays;
- le recours à de nouvelles méthodes, notamment la catégorisation chimique, afin de minimiser le nombre de tests nécessaires;
- l'élaboration de programmes sur mesure pour le test des composés chimiques produits en grande quantité, sous le contrôle des autorités;
- l'obligation de se renseigner sur des homologations antérieures d'une substance, afin d'éviter la répétition d'études sur des animaux vertébrés;
- la mise sur pied d'un forum d'échange d'information sur les substances, pour faciliter l'échange de données entre les demandeurs d'homologation, afin d'éviter la duplication d'études sur des animaux.

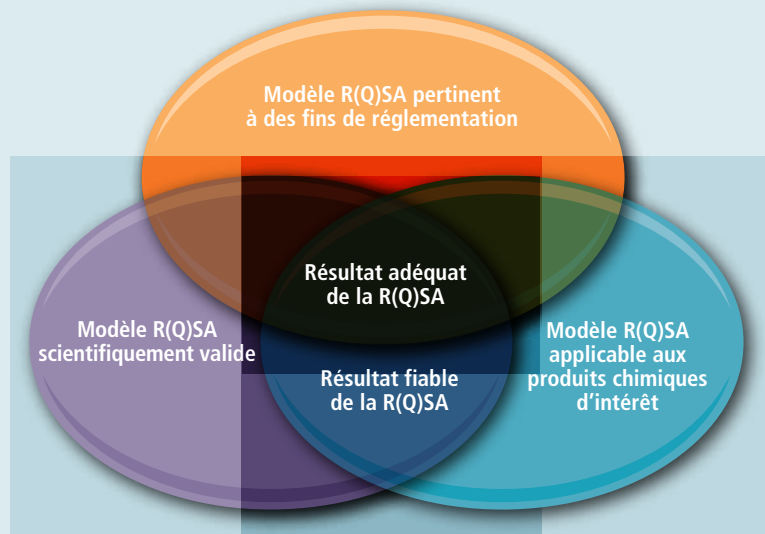
D'autre part, un certain nombre d'articles et de propositions ont été rédigés à propos de l'utilisation d'approches intégrées dans le contexte du REACH (voir p. ex. Ahlers *et al.*, 2008; de Wolf *et al.*, 2007; Grindon *et al.*, 2006, 2008a, 2008b, 2008c, 2008d, 2008e; Gubbels-van Hal *et al.*, 2005; Hoffmann *et al.*, 2008). Là où il manque des données sur des points limites, le REACH fait appel aux résultats de R(Q)SA, à condition que les produits chimiques et les points limites en question fassent partie du domaine d'application du modèle et que le modèle lui-même ait été adéquatement validé (voir l'encadré 4.3) (voir Williams *et al.*, 2009). Le REACH permet également d'utiliser les données d'études *in vitro*, à condition qu'elles soient issues d'une méthode de test validée. À l'heure actuelle, très peu de tests ont été validés conformément au REACH.

On pourrait avoir besoin de multiplier par cinq le nombre actuel de lignes directrices relatives aux tests pour satisfaire aux exigences du REACH (Hartung, 2009; Hartung et Rovida, 2009). Il faudrait pour cela raffiner considérablement le processus de validation formelle des tests afin de répondre aux conditions du REACH en matière de tests. On prévoit donc que le REACH sera un moteur d'évolution scientifique et qu'il accélérera l'approbation de nouvelles méthodes de test.

Encadré 4.3**ÉTUDE DE CAS : Utilisation de R(Q)SA dans le contexte du REACH**

Le REACH définit un cadre qui permet explicitement d'utiliser des données issues de R(Q)SA au lieu de données expérimentales, pourvu que quatre conditions fondamentales soient satisfaites :

- la validité scientifique du modèle a été établie;
- il a été démontré que le modèle s'applique au produit chimique à l'étude;
- le résultat prédit par le modèle est pertinent dans le contexte de réglementation dont il est question;
- la méthode et les résultats du modèle sont documentés de manière adéquate et fiable.



(Reproduit et traduit avec l'autorisation de Springer Science and Business Media)*

Utilisation de modèles R(Q)SA dans le contexte du REACH

*Reproduit et traduit de Worth, A.P., « The Role of QSAR Methodology in the Regulatory Assessment of Chemicals », *Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications*, vol. 8, 2010, p. 371, figure 13-1, avec l'autorisation de Springer Science and Business Media

La Directive Cosmétiques et la réglementation des produits cosmétiques dans l'UE

La Directive Cosmétiques de l'UE a été promulguée en 1976 pour assurer la bonne gestion et la sécurité d'utilisation des produits cosmétiques en Europe (UE, 1976). La directive initiale définissait le terme *produit cosmétique* et énumérait

les substances qui ne pouvaient pas être utilisées ou qui ne pouvaient l'être que dans des circonstances précises. Elle définissait aussi les règles d'étiquetage, qui exigeaient de mentionner la liste complète des ingrédients, la date d'expiration, l'utilisation prévue et les précautions requises. La Directive Cosmétiques a depuis été modifiée à sept reprises, pour refléter l'évolution de la commercialisation des cosmétiques ainsi que des tests d'innocuité.

La sixième modification de la Directive Cosmétiques de l'UE (UE, 1993) a interdit la mise sur le marché de produits expérimentés sur des animaux. Cette interdiction a été révisée en 2004 dans la septième modification de la Directive, qui interdit l'expérimentation animale de produits cosmétiques finis à compter du 11 septembre 2004 et d'ingrédients (ou de combinaisons d'ingrédients) à compter du 11 mars 2009 (UE, 2009c). La septième modification a également interdit la commercialisation de produits expérimentés sur des animaux quant à tous les effets sur la santé humaine — à l'exception de la toxicité des doses répétées, de la toxicité pour la reproduction et de la toxicocinétique — à compter du 11 mars 2009. On y mentionne explicitement que cette interdiction serait maintenue peu importe que des méthodes de test de remplacement validées soient disponibles ou non. La date butoir pour l'interdiction de commercialisation de produits expérimentés sur des animaux portant sur tous les tests (y compris la toxicité des doses répétées, la toxicité pour la reproduction et la toxicocinétique) a été fixée au 11 mars 2013 (Commission européenne, 2004). Cependant, la possibilité d'un report de cette date butoir a été explicitement évoquée (Rossignol, 2005). Le 30 novembre 2009, en vertu du règlement n° 1223/2009 de l'UE, la Directive Cosmétiques a été remplacée par le Règlement européen relatif aux produits cosmétiques (UE, 2009a), rendant l'interdiction de tests sur des animaux pour des produits cosmétiques exécutoire dans tous les pays membres de l'UE¹¹⁵.

Le tableau 4.1 résume les points limites touchés par la réglementation de l'UE sur les cosmétiques, les dates butoirs de leur remplacement et l'état des tests de remplacement validés. Des tests de remplacement étaient disponibles pour tous les points limites assujettis à la date butoir de mars 2009 sauf deux. Pour ces deux derniers points limites, l'industrie a été autorisée à utiliser les données de tests produites avant mars 2009 (Commission européenne, 1991). Il reste encore beaucoup de travail à faire pour répondre aux besoins des points limites assujettis à la date butoir de mars 2013. Ces points limites sont plus complexes sur le plan toxicologique, ce qui complique considérablement la mise au point de tests de

115 La mise en œuvre des directives est du ressort de chaque pays membre. Par contre, les règlements sont immédiatement exécutoires dans tous les pays membres et ne requièrent aucune action de la part des autorités nationales.

remplacement valides. La Commission européenne est tenue d'informer le Parlement européen et le Conseil européen en 2011 de l'état des tests de remplacement assujettis à la date butoir de 2013 (Commission européenne, 2008). S'il y a lieu, une proposition législative visant le report de la date butoir sera présentée. Des études d'experts portant sur cette proposition étaient disponibles à l'état d'ébauche au moment de la rédaction du présent rapport (Adler *et al.*, 2010; Basketer *et al.*, 2010; Commission européenne, 2010; Creton *et al.*, 2010; Pelkonen *et al.*, 2010; van Benthem *et al.*, 2010), et la parution de la version définitive de ces études était prévue pour la fin 2011.

Tableau 4.1

Points limites de sécurité touchés par la réglementation de l'UE sur les cosmétiques et dates butoirs de fin des tests sur des animaux

Point limite	Date butoir	État à la date butoir
Toxicité aiguë	11 mars 2009	Non satisfait
Irritation de la peau	11 mars 2009	Satisfait
Irritation des yeux	11 mars 2009	Non satisfait
Sensibilisation de la peau	11 mars 2013	Sans objet
Pénétration dans la peau	11 mars 2009	Satisfait
Toxicité subaiguë ou chronique	11 mars 2013	Sans objet
Génotoxicité	11 mars 2009	Satisfait
Toxicité provoquée par les UV	11 mars 2009	Satisfait
Photogénotoxicité	11 mars 2013	Sans objet
Photoallergie		
Toxicocinétique et métabolisme	11 mars 2013	Sans objet
Cancérogénicité	11 mars 2013	Sans objet
Toxicité pour la reproduction et le développement	11 mars 2013	Sans objet

(Traduit et adapté de RSC, 2006)

Ni la loi canadienne ni la loi américaine n'exigent (ou n'interdisent) explicitement l'expérimentation de produits cosmétiques ou de leurs ingrédients sur des animaux. Par contre, elles exigent explicitement que ces produits ne causent aucun dommage à la santé humaine lorsqu'ils sont utilisés conformément aux instructions du fabricant (voir l'encadré 4.4)¹¹⁶.

116 Les premières lois sur les cosmétiques n'exigeaient pas explicitement de tests sur des animaux. Cependant, l'état des connaissances scientifiques en toxicologie ne permettait pas d'obtenir des données adéquates sur l'innocuité des produits sans recourir à des tests sur des animaux.

Encadré 4.4

La réglementation canadienne sur les produits pour les soins personnels

Au Canada, les cosmétiques sont réglementés par la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs (DGSESC) de Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques de la Loi sur les aliments et drogues* (Gouvernement du Canada, 1985c)¹¹⁷. En vertu de cette loi :

- les fabricants de cosmétiques doivent remettre à Santé Canada la liste des ingrédients de ces produits;
- Santé Canada examine la liste des ingrédients pour vérifier s'il y a des substances qui figurent dans la liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques¹¹⁸;
- les inspecteurs de Santé Canada chargés de la sécurité des produits font enquête sur les plaintes ou rapports d'effets nocifs soumis par les consommateurs et peuvent exiger le retrait d'un produit s'ils établissent que son utilisation n'est pas sûre;
- les fabricants de cosmétiques doivent indiquer la liste des ingrédients sur l'étiquette de leurs produits pour pouvoir vendre ceux-ci au Canada.

Comme dans le cas d'autres produits chimiques réglementés, il incombe aux fabricants d'évaluer l'innocuité des cosmétiques. Il y a toutefois une différence importante, dont il faut tenir compte lorsque l'on établit un parallèle entre les cosmétiques et d'autres groupes de produits chimiques pour lesquels on possède beaucoup de données, en ce qui concerne le déploiement des tests de remplacement exigés par la réglementation. Les organismes gouvernementaux de réglementation n'exigent pas une évaluation complète des risques dans le cas des produits pour les soins personnels alors qu'une telle évaluation est obligatoire pour les médicaments et les pesticides (Rogiers et Pauwels, 2008).

4.1.3 Les États-Unis

Contrairement à l'approche européenne, le développement de la réglementation aux États-Unis a souvent été piloté par la vision d'agences (Hartung, 2010). Le comité a choisi de présenter deux initiatives américaines en matière de réglementation : la loi des États-Unis sur le contrôle des substances toxiques (TSCA pour *Toxic Substances*

117 Noter que les ingrédients nouveaux et existants des cosmétiques sont également régis par la LCPE.

118 Page d'accueil de la liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques : <http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/cosmet-person/indust/hot-list-critique/index-fra.php>.

Control Act) et le programme de l'EPA pour le dépistage des perturbateurs endocriniens (EDSP pour *Endocrine Disruptor Screening Program*). De plus le comité illustre plus loin une utilisation potentiellement novatrice de systèmes de criblage à haut débit dans un contexte de réglementation. Par suite de l'explosion de la plate-forme de forage pétrolier Deepwater Horizon, l'EPA a utilisé son programme ToxCast^{MC} (présenté dans l'encadré 3.15) afin de faciliter l'évaluation préalable rapide des dispersants pour un certain nombre de points limites de toxicité. Cela a permis aux organismes de réglementation de prendre, d'une manière qui n'aurait pas été autrement possible, des décisions éclairées par la science dans une situation d'urgence.

La loi des États-Unis sur le contrôle des substances toxiques

En vertu des avis préalables exigés des fabricants (PMN) par la TSCA, l'EPA doit procéder à des évaluations et faire des prédictions en ce qui concerne l'identité chimique, les propriétés physiques et chimiques, le transport, la décomposition et le devenir dans l'environnement, la toxicité pour l'environnement, la diffusion technique et les concentrations dans l'environnement d'un produit chimique (Gouvernement des États-Unis, 1976). L'EPA a le pouvoir d'exiger des tests supplémentaires si certains seuils d'exposition ou de volume sont atteints (voir Wagner *et al.*, 1995). En vertu de la TSCA, les fabricants ne sont pas tenus d'effectuer des tests de toxicité sur un nouveau produit chimique avant de soumettre un PMN. Ils doivent toutefois fournir avec le PMN toutes les données qu'ils possèdent à ce moment-là. Certaines données sur la toxicité aiguë ou la mutagénicité sont soumises pour environ 40 % des produits chimiques (Wagner *et al.*, 1995). La TSCA oblige l'EPA à évaluer les données disponibles et à effectuer une évaluation préliminaire des dangers dans les 90 jours suivant la réception d'un PMN. Étant donné le peu de données disponibles sur les substances soumises à de tels examens, il a fallu adopter des outils d'évaluation préalable et de détermination des priorités afin de satisfaire aux exigences de la loi. Un certain nombre d'outils ont été mis au point, dont la suite EIP (*Estimation Program Interface*), ECOSAR (*Ecological Structure Activity Relationships*) et OncoLogic (voir EPA, 2010m).

L'EPA utilise de manière habituelle la modélisation R(Q)SA, des méthodes de catégorisation des produits chimiques et de lecture croisée, de même que toute l'information disponible sur la toxicité et l'exposition, afin de déterminer les dangers potentiels pour la santé humaine et l'environnement lorsqu'il manque des données, en particulier dans le cas de produits nouveaux et fabriqués en grande quantité (voir Richard, 1998; EPA, 2010h, 2010i, 2010l). Un produit qui représente un danger potentiel pour la santé peut devoir être soumis à des tests supplémentaires ou voir cesser sa production (Richard, 1998).

La refonte de la TSCA a fait l'objet de nombreux débats ces dernières années (voir p. ex. Locke et Myers, 2010), et des projets de loi visant la modification de la TSCA ont été déposés au Sénat et à la Chambre des représentants des États-Unis (Congrès des États-Unis, 2010; Sénat des États-Unis, 2010). Si ces projets de loi sont adoptés, les fabricants devront fournir, et l'EPA évaluer, des données sur tous les produits chimiques utilisés commercialement à l'heure actuelle. Ces exigences ne pourraient pas être satisfaites avec l'approche actuelle des tests de toxicité, et des dispositions précises sont énoncées pour l'élaboration de méthodes de remplacement. De plus, ces projets de loi donneraient à l'EPA le pouvoir de modifier, au vu des données existantes, les exigences de test d'un produit chimique donné, facilitant ainsi une transition vers une approche où les ressources disponibles sont affectées aux points limites les plus préoccupants.

Le programme de l'EPA pour le dépistage des perturbateurs endocriniens

Après l'adoption aux États-Unis de la loi de 1996 sur la protection de la qualité des aliments (*Food Quality Protection Act* – Gouvernement des États-Unis, 1996a) et de modifications à la loi sur la qualité de l'eau potable (*Safe Drinking Water Act Amendments* – Gouvernement des États-Unis, 1996b), l'EPA a commencé à mettre en œuvre un programme d'évaluation préalable des pesticides et des contaminants de l'environnement quant à leur potentiel de perturbation des systèmes endocriniens de l'être humain et des animaux. L'EPA suit en cela les recommandations du Comité consultatif des États-Unis sur le dépistage et les tests de perturbateurs endocriniens (EDSTAC pour *US Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee*) (EPA, 1998a, 2010d).

Le programme résultant de l'EPS pour le dépistage des perturbateurs endocriniens (EDSP pour *Endocrine Disruptor Screening Program*) constitue un exemple d'approche IATA de première génération dont l'utilisation a été approuvée dans un contexte de réglementation. Ce programme a recours à une approche par étapes pour l'évaluation préalable de pesticides, de produits chimiques et de contaminants de l'environnement dont les effets résultent d'interactions avec des voies de signalisation liées aux œstrogènes, aux androgènes ou aux hormones thyroïdiennes. Les composantes de la batterie de tests ont été choisies en fonction de leur capacité à détecter des effets liés aux œstrogènes ou aux androgènes par divers MA, dont la fixation sur des récepteurs, l'activation de gènes, la synthèse d'hormones et des réactions hypothalamo-hypophyso-gonadiques¹¹⁹. En raison de

119 Les tests approuvés dans le cadre du programme EDSP actuel de l'EPA ne fournissent pas de données sur le MA de perturbateurs thyroïdiens.

la capacité limitée des systèmes *in vitro* de refléter le métabolisme de substances xénobiotiques et les mécanismes de réaction physiologique, des tests *in vivo* ont été inclus dans le programme en plus des tests *in vitro*.

Le programme EDSP adopte une approche en deux parties. La 1^{ère} étape consiste à dépister les produits chimiques susceptibles d'interagir avec le système endocrinien. La 2^e étape consiste à évaluer l'effet précis de chaque perturbateur endocrinien et de déterminer la dose à laquelle la perturbation survient. Le programme fait appel à des tests *in vivo*, *in vitro* et *in silicio* complémentaires et effectués en parallèle afin de connaître la capacité de substances à interagir avec les œstrogènes, les androgènes et les hormones thyroïdiennes. Les résultats des tests de la 1^{ère} étape sont évalués selon une approche de valeur probante qui détermine quels tests de la 2^e étape (s'il y a lieu) sont requis. Ces derniers tests confirment et caractérisent les effets détectés lors de la 1^{ère} étape et établissent une relation dose-effet quantitative.

Les tests de la 1^{ère} partie du programme EDSP ont été mis au point, validés et publiés (EPA, 2009a). Ils comprennent cinq tests *in vitro* (fixation sur les récepteurs des œstrogènes et des androgènes, activation transcriptionnelle des œstrogènes, stéroïdogénèse, activation de l'aromatase) et six tests *in vivo* (test utéro-trophique chez le rat, test biologique de Herschberger, tests de puberté mâle et femelle, métamorphose chez les amphibiens, reproduction à court terme chez les poissons) (voir le tableau 4.2). Les tests de la 2^e partie sont encore en cours de validation¹²⁰.

Le programme EDSP met l'accent sur un petit groupe de produits chimiques soumis aux tests de la 1^{ère} partie. Une première liste de 73 ingrédients actifs de pesticides et de composés chimiques produits en grande quantité à évaluer à l'aide des tests de la 1^{ère} partie a été publiée en 2007 (EPA, 2007b). Elle a été mise à jour en 2009, ce qui donne une liste finale de 67 produits (EPA, 2009m). Cette liste a été dressée après une évaluation du potentiel et du schéma d'exposition de tous les produits chimiques. Les tests ont été commandés en octobre 2009 (EPA, 2009a), et une réponse finale doit être donnée dans les deux ans. Dans le but de minimiser les tests en double¹²¹, l'EPA permet aux demandeurs de soumettre dans leur réponse initiale des données existantes (voir Bergeson, 2009). Une deuxième liste de 134 substances pour lesquelles l'EPA compte commander des tests a été publiée en novembre 2010 (EPA, 2010e)¹²².

120 Des mises à jour régulières de l'état de validation des tests de la 2^e partie sont disponibles à l'adresse <http://www.epa.gov/scipoly/oscp/endo/pubs/assayvalidation/status.htm>.

121 Définis par l'EPA comme la répétition d'un même test sur un même produit chimique.

122 Cette liste peut être consultée à l'adresse <http://www.epa.gov/endo/pubs/draftlist2.pdf>.

Tableau 4.2

Modes d'action complémentaires évalués à l'aide des tests de la 1^{ère} partie du programme EDSP

Tests d'évaluation préalable	Modes d'action								Ligne directrice de test
	Fixation sur un récepteur				Stéroïdogénèse				
	E	Anti E	A	Anti A	E	A	Axe HHG	Axe HHT	
<i>in vitro</i>									
Fixation sur l'ER	X	X							(EPA, 2009e)
Activation transcriptionnelle de ER α	X								(EPA, 2009f)
Fixation sur l'AR			X	X					(EPA, 2009c)
Stéroïdogénèse					X	X			(EPA, 2009k)
Aromatase					X				(EPA, 2009d)
<i>in vivo</i>									
Test utéro-trophique (rat femelle)	X								(EPA, 2009l)
Test biologique de Hershberger (rat mâle)			X	X		X			(EPA, 2009h)
Test de puberté mâle (rat)			X	X		X	X	X	(EPA, 2009j)
Test de puberté femelle (rat)	X	X ⁴			X		X	X	(EPA, 2009i)
Métamorphose chez les amphibiens (grenouille)								X	(EPA, 2009b)
Reproduction à court terme chez les poissons	X	X ⁴	X	X	X	X	X		(EPA, 2009g)

(Traduit de EPA, 2010n)

Les tests d'évaluation préalable énumérés dans ce tableau englobent certains événements clés d'un mode d'action (p. ex. fixation sur un récepteur) ainsi que certaines voies (p. ex. stéroïdogénèse) par lesquels un produit chimique peut interagir avec les systèmes hormonaux E (œstrogéniques), et A (androgéniques), et les axes HHG (hypothalamo-hypophysio-gonadique) ou HHT (hypothalamo-hypophysio-thyroïdien).

Au moment où le programme EDSP a commencé, les approches de criblage à haut débit (HTS) et *in silicio* pour la catégorisation des substances n'étaient pas considérées comme suffisamment au point pour être utilisées dans un contexte de réglementation dans le cas de produits chimiques tels que les pesticides, pour lesquels beaucoup de données sont disponibles (voir Reif *et al.*, 2010; EPA, 2009r). Par conséquent, les 67 produits chimiques soumis aux tests de la 1^{ère} partie du

programme ont été déterminés uniquement à partir d'estimations d'exposition. Cependant, les techniques calculatoires et moléculaires de détermination des VEN ont beaucoup progressé depuis que l'EPA a commencé à élaborer et à mettre en œuvre le programme EDSP. L'évaluation préalable endocrinienne est considérée comme un prototype de l'utilisation de méthodes moléculaires et calculatoires. L'EPA « prévoit qu'elle pourrait modifier son approche de sélection de produits chimiques pour dresser des listes d'évaluations préalables subséquentes » en incluant des tests de ToxCast^{MC} et des analyses de R(Q)SA (EPA, 2009r, 2010d). De fait, le projet de budget 2012 soumis par le président des États-Unis pour l'EPA prévoit explicitement des sommes pour moderniser la composition des tests et utiliser l'HTS pour aider à établir l'ordre de priorité des produits chimiques à soumettre au processus d'évaluation préalable (EPA, 2011). Dans cette perspective, les modèles de R(Q)SA et les outils de validation de principe tels que ToxPi^{MC} (voir l'encadré 4.5) constituent des outils précieux qui démontrent l'utilité des modèles prédictifs et des tests d'HTS¹²³.

Encadré 4.5 ÉTUDE DE CAS : ToxPi^{MC}

Le programme ToxCast^{MC} travaille à la mise au point d'une importante batterie de tests d'HTS afin de déterminer des signatures d'activité pouvant servir à prédire la toxicité potentielle de produits chimiques présents dans l'environnement et de les prioriser en vue de tests plus approfondis. Ces tests pourront alors comprendre des études *in vivo* ou *in vitro* (Dix *et al.*, 2007).

Dans le cadre du programme ToxCast^{MC}, l'outil ToxPi^{MC} (*Toxicological Priority Index* ou indice de priorité toxicologique) a été mis au point pour faciliter la priorisation des produits chimiques. Il s'agit d'un outil graphique qui peut intégrer des données de sources variées d'une manière scientifiquement solide, transparente et facile à interpréter. En complément du programme EDSP, 90 tests, 2 propriétés chimiques et 27 voies métaboliques ont été jugés potentiellement pertinents sur le plan endocrinien et ont été sélectionnés pour une étude de validation de principe portant sur l'évaluation préalable de 309 produits chimiques (Reif *et al.*, 2010).

suite à la page suivante

123 Il est important de noter que toute nouvelle méthode de criblage moléculaire ou de profilage informatisé devra 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, avant d'être acceptée en vue d'une utilisation dans un contexte de réglementation.

Encadré 4.5 (suite)

On a établi la correspondance entre des cibles *in vitro* et des gènes humains, afin de relier les tests à des voies pertinentes sur le plan endocrinien, sélectionnées à partir de diverses bases de données (voir Judson *et al.*, 2010a; Reif *et al.*, 2010). Si une substance était active dans au moins cinq tests correspondant à une même voie, elle était marquée et se voyait attribuer un « score de perturbation de voie ». Ces scores servaient à calculer un indice ToxPi^{MC} (indice de priorité toxicologique), c'est-à-dire un nombre pur constituant une intégration formelle et rationnelle de toutes les données recueillies. L'indice ToxPi^{MC} peut être représenté par un graphique (voir la figure 4.5) où chaque type de données (ou domaine) est symbolisé par une famille de couleurs et chaque composante (ou groupe de composantes) est représentée par un secteur circulaire (Reif *et al.*, 2010)¹²⁴.

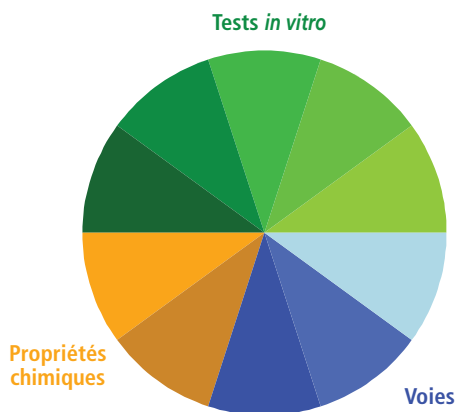
Les indices ToxPi^{MC} ont montré une bonne corrélation avec les données existantes sur les produits chimiques de référence (c.-à-d. ceux pour lesquels on disposait d'une quantité considérable de données de toxicité) qui couvrent l'ensemble du potentiel de perturbation endocrinienne (voir la figure 4.6).

Cette étude de validation de principe a démontré l'utilité d'une approche qui permet d'intégrer des données de divers domaines dans un cadre aidant à prioriser des produits chimiques pour des tests subséquents. De plus, le profil visuel de ToxPi^{MC} a permis de produire un résumé clair des motifs justifiant une décision concernant la priorité d'une substance.

Sous sa forme actuelle, ToxPi^{MC} est un outil de recherche qui vise à aider les parties concernées à visualiser les données. À ce titre, la seule hypothèse sous-jacente est que les données ainsi représentées sont fiables et pertinentes. Les principales voies qui interviennent dans les perturbations endocriniennes sont bien connues, ce qui en fait un exemple de validation de principe idéal de la possibilité d'intégrer des données de différents domaines. À mesure que d'autres données seront produites, ToxPi^{MC} permettra d'étendre la batterie de tests utilisés dans une telle approche intégrée, ce qui améliorera d'autant sa solidité sur les plans statistique et biologique.

Ce genre d'approche permet d'intégrer facilement d'autres domaines de données, dont les prédictions de R(Q)SA, l'information concernant l'exposition et des données d'études *in vivo*. Cette souplesse sera importante avec la croissance du corpus d'information sur la toxicité chimique résultant de programmes réglementaires tels que le REACH.

124 Un domaine est un champ de connaissances (p. ex. propriétés chimiques, tests *in vitro*, voies cellulaires). Une composante (ou secteur circulaire) représente les voies ou propriétés précises qui ont fait l'objet de mesures.



(Reproduit et traduit de Gangwal, 2010, avec les autorisations requises)

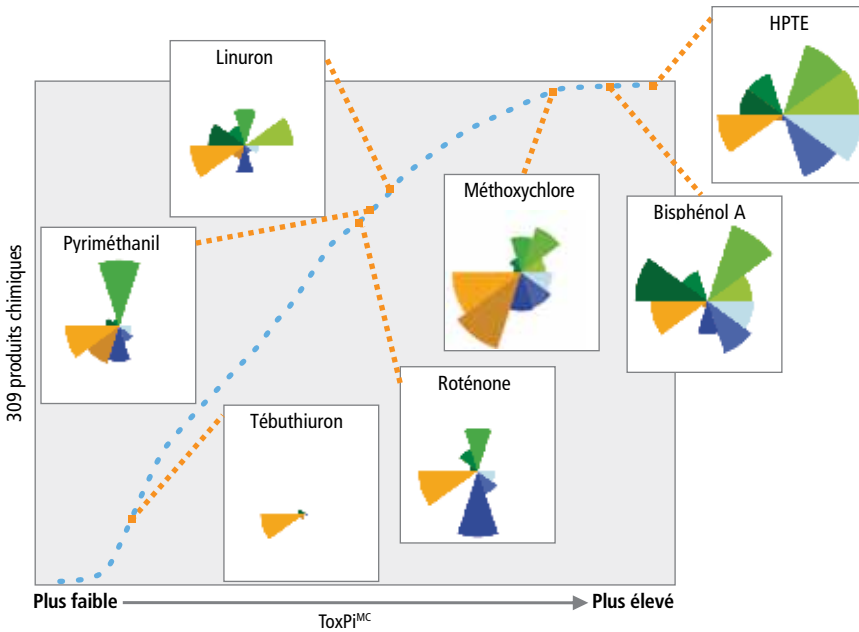
Figure 4.5

Un indice ToxPi^{MC} peut être représenté graphiquement.

Les domaines sont des types fondamentaux de données représentés par une famille précise de couleurs. Le vert représente des tests *in vitro*, l'orange des propriétés chimiques, et le bleu des voies.

À titre d'exemple d'approche IATA de première génération, le programme EDSP est un pionnier que de nombreux organismes de réglementation partout dans le monde surveilleront attentivement. Les leçons apprises au cours de son élaboration et de sa mise en œuvre seront certainement précieuses pour d'autres initiatives semblables (voir p. ex. dans l'encadré 4.6 le cadre conceptuel de l'OCDE pour les tests et l'évaluation de perturbateurs endocriniens potentiels).

Lors du déversement d'hydrocarbures provenant de la plate-forme Deepwater Horizon, plus de quatre millions de litres de dispersants ont été utilisés dans le golfe du Mexique entre le 20 avril et le 15 juillet 2010. Même si certaines données de toxicité sur ces dispersants étaient disponibles, les tests avaient été effectués par divers laboratoires et sur un type de pétrole différent de celui qui s'est répandu dans le golfe du Mexique. Pour permettre une meilleure analyse comparative et faire en sorte que toutes les données disponibles soient utilisées pour prendre une décision sur les meilleurs dispersants à employer dans cette situation, l'EPA a effectué dans un même laboratoire une série de tests de toxicité sur le pétrole du golfe du Mexique (EPA, 2010k). Ces tests de toxicité ont été menés en deux phases. La première phase a fait appel à une rapide batterie de tests *in vitro* et de tests de toxicité aiguë visant à évaluer la toxicité de huit dispersants. La seconde phase a consisté à évaluer la toxicité aiguë du pétrole seul et du pétrole mêlé aux dispersants chimiques chez deux espèces aquatiques sensibles du golfe du Mexique.



(Reproduit et traduit de Reif et al., 2010, avec les autorisations requises)

Figure 4.6

ToxPi^{MC} en tant qu'outil d'évaluation préalable

La ligne pointillée bleue représente les 309 produits chimiques classés selon l'indice ToxPi^{MC}. Les sept composés de référence présentés dans cette figure montrent l'utilité potentielle de ToxPi^{MC} comme outil d'évaluation préalable.

Encadré 4.6

Cadre conceptuel de l'OCDE pour les tests et l'évaluation de perturbateurs endocriniens potentiels

La communauté internationale, par l'intermédiaire du groupe consultatif de l'OCDE sur les tests et l'évaluation des perturbateurs endocriniens, a reconnu l'importance d'évaluations préalables relativement rapides et peu coûteuses ainsi que de tests permettant d'évaluer les produits chimiques susceptibles de perturber le système endocrinien. L'OCDE a élaboré un cadre conceptuel constituant une approche par étape efficace pour les tests et l'évaluation de perturbateurs endocriniens (OCDE, 2002a).

suite à la page suivante

Encadré 4.6 (suite)**Niveau 1 : Tri et priorisation à partir de l'information existante**

- Propriétés physiques et chimiques
- Exposition de l'ête humain et de l'environnement
- Dangers

Niveau 2 : Tests *in vitro* fournissant des données sur les mécanismes d'action

- Activité de fixation sur les récepteurs (ER, AR, TR)
- Activation transcriptionnelle
- Aromatase et stéroïdogénèse
- R(Q)SA
- Évaluations préalables par HTS
- Fonction thyroïdienne
- Dosage de la VTG dans les cellules hépatiques de poissons
- Autres tests selon les besoins

Niveau 3 : Tests *in vivo* pour des mécanismes et effets endocriniens précis

- Test utérotrrophique et test biologique de Hershberger
- Fonction hormonale non à médiation par un récepteur
- Dosage de la VTG chez des poissons
- Autres tests (p. ex. thyroïde)

Niveau 4 : Tests *in vivo* pour de multiples mécanismes et effets endocriniens

- Ligne directrice 407 améliorée de l'OCDE
- Tests de puberté mâle et femelle
- Tests chez des adultes mâles intacts
- Tests histopathologiques sur des gonades de poisson et tests de métamorphose de grenouilles

Niveau 5 : Tests *in vivo* pour les effets de mécanismes endocriniens et autres

- Études de cycles de vie complets et partiels à propos des effets sur le développement et la reproduction
- Tests 1-G et 2-G améliorés
- Tests de dépistage de reproduction
- Tests de dépistage de reproduction combinés de 28 jours

(Traduit et adapté de *OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals*, OCDE, 2002, www.oecd.org/env/testguidelines/framework)

Cadre conceptuel de l'OCDE pour les tests et l'évaluation des perturbateurs endocriniens chimiques

Le cadre est organisé en plusieurs étapes ou niveaux. Le premier niveau en est un de tri et de priorisation. Les étapes suivantes portent sur des niveaux progressifs de complexité biologique (p. ex. tests *in vitro* et *in vivo*) dans les domaines toxicologique et écotoxicologique. Un produit chimique peut entrer dans le cadre ou en sortir à différents niveaux, selon la nature de l'information disponible et les besoins liés à la décision de réglementation à prendre.

Au cours de la première phase, une batterie de tests mise au point dans le cadre des programmes ToxCast^{MC} et Tox21 a servi à mesurer la capacité des dispersants à interagir avec des cibles dans un certain nombre de voies métaboliques pertinentes sur le plan toxicologique (Judson *et al.*, 2010b). Plus précisément, ces tests portaient sur (EPA, 2010f) :

- le potentiel d'activité perturbatrice du système endocrinien;
- la cytotoxicité pour les cellules des mammifères;
- la toxicité aiguë pour les crevettes et les poissons.

Les 8 composés testés ont été évalués au regard de 23 composés de référence qui ont servi de témoins expérimentaux (Judson *et al.*, 2010b). Ces produits de référence avaient été approuvés auparavant par d'autres organismes comme témoins pour des tests d'évaluation préalable de perturbateurs endocriniens (ICCVAM, 2006a; EPA, 2009o). Selon les résultats des tests d'HTS, aucun des huit dispersants testés ne perturbait le système endocrinien de manière significative, et une cytotoxicité ne se manifestait qu'à des concentrations supérieures à 10 parties par million (Judson *et al.*, 2010b). Ces données obtenues *in vitro* ont été confirmées par les résultats des tests d'écotoxicologie, qui ont également montré une toxicité généralement faible des dispersants (Hemmer *et al.*, 2010a).

Les résultats des tests de la seconde phase menés sur deux espèces aquatiques sensibles du golfe du Mexique ont donné à penser que les huit dispersants avaient des profils de toxicité semblables et que le dispersant utilisé à l'occasion de cette catastrophe n'était ni plus ni moins toxique que les autres (Hemmer *et al.*, 2010b). Il est particulièrement intéressant de noter que les résultats de ces tests ont montré que les dispersants seuls étaient beaucoup moins toxiques que le mélange pétrole-dispersant. De fait, la toxicité aiguë du mélange pétrole-dispersant était comparable à celle du pétrole seul.

L'utilisation de l'HTS pour l'évaluation de dispersants après le déversement d'hydrocarbures provenant de la plate-forme Deepwater Horizon constitue un bon exemple de la valeur potentielle de cette approche. Les tests ont pu fournir rapidement des données sur la bioactivité de mélanges complexes de produits chimiques, faisant ainsi pour la première fois la preuve de leur efficacité et de leurs possibilités en cas d'urgence. Cela est particulièrement intéressant, sachant que l'un des principaux défis de l'évaluation toxicologique de produits chimiques est celui des mélanges complexes. Il n'en reste pas moins que le déploiement de ces outils a été une décision politique plutôt que scientifique, parce qu'il n'y avait aucune autre approche viable. Les données obtenues n'ont pas servi à une évaluation quantitative formelle des risques en vue d'homologuer ou non une substance. Elles ont plutôt servi à comparer les dangers d'activité biologique entre différents dispersants.

Utilisation d'approches intégrées en écotoxicologie

L'écotoxicologie s'intéresse aux effets toxiques de l'exposition à un produit chimique sur toutes les espèces et à tous les niveaux de complexité biologique (voir l'encadré 4.7). Même si l'évaluation des risques environnementaux (ERE) et l'évaluation des risques pour la santé humaine (ERSH) ont plusieurs propriétés fondamentales en commun, l'ERE exige une connaissance des propriétés physiques et chimiques des composés, de leur devenir dans l'environnement, ainsi que de leurs effets nocifs sur l'être humain et sur les espèces animales, notamment aviaires et aquatiques. Comme l'anatomie, la physiologie et les bioprocessus chimiques de l'être humain sont très différents de ceux des animaux et des plantes, la détermination des dangers et les étapes de l'évaluation de l'exposition sont également très différentes. Aux États-Unis, afin de répondre aux exigences des lois CWA (*Clean Water Act*) (Gouvernement des États-Unis, 1972a) et FIFRA (*Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act*) (Gouvernement des États-Unis, 1972b), l'EPA a entrepris d'élaborer une méthodologie commune d'évaluation des effets (EPA, 2009p). L'objectif visé est d'obtenir un cadre commun mettant l'accent sur les situations où les données disponibles sont limitées. Ce cadre permettrait aux organismes de réglementation de tirer parti de toutes les données disponibles, d'une manière constante et transparente. Il servirait de plus à compléter les approches actuelles de l'ERE par une évaluation des incertitudes concernant la sensibilité interspécifique dans les écosystèmes aquatiques (EPA, 2009p). Les outils qui pourraient être mis à profit dans le cadre de cette initiative comprennent les R(Q)SA, la lecture croisée, la catégorisation des produits chimiques, le MA ainsi que les modèles de corrélation entre espèces (EPA, 2010a). De fait, les méthodes calculatoires sont acceptées depuis longtemps en écotoxicologie, où des approches de R(Q)SA et des tests *in chemico* servent à faire une estimation des propriétés physico-chimiques et des points limites toxicologiques associés à des effets en milieu aquatique et à des effets aigus de l'exposition à des pesticides, à des produits de formulation de pesticides et à d'autres produits chimiques industriels (Bradbury, 1995).

Encadré 4.7

L'évaluation des risques environnementaux

L'évaluation des risques environnementaux (ERE) a pour but de protéger les populations. On suppose qu'en protégeant la plupart des espèces, on préserve également le fonctionnement d'un écosystème. On s'entend généralement sur le fait qu'un certain nombre d'effets toxiques sur des populations sont intolérables, notamment une diminution inacceptable de la survie, de la croissance et de la reproduction. Par conséquent, les tests de toxicité pour l'environnement se concentrent traditionnellement sur des points limites associés à ces trois effets.

suite à la page suivante

Encadré 4.7 (suite)

Les tests de laboratoire en toxicologie environnementale font généralement appel à des organismes indicateurs de divers groupes taxinomiques. Les mesures de toxicité sont établies par l'étude d'effets létaux (c.-à-d. mortels) et sublétaux (p. ex. diminution de la croissance, toxicité pour des organes), afin de calculer une concentration sans effet observé (CSEO) (ARLA, 2000). L'ERE s'intéresse également à la durabilité des écosystèmes, ce qui nécessite des échelles temporelles qui peuvent être très différentes de ce qu'elles sont dans le cas d'une évaluation des risques pour la santé humaine. Les cadres temporels à l'échelle humaine ont une longue durée par rapport à la longévité de nombreuses espèces. En toxicologie environnementale, un test de toxicité aiguë vise à déterminer la concentration d'une substance toxique donnée qui déclenche une réaction précise ou un point limite mesuré (p. ex. la mort) à l'intérieur d'une durée relativement courte (p. ex. une semaine ou moins). Par contre, les études de toxicité chronique s'intéressent aux effets sur l'ensemble du cycle de vie de l'organisme testé. Les organismes dont le cycle de vie est court (p. ex. les algues et les protozoaires) sont souvent exposés pendant toute leur durée de vie, et les points limites mesurés sont sublétaux (p. ex. croissance ou résultat de la reproduction).

Pour faire une estimation de l'exposition de l'environnement à une substance, on modélise les concentrations prévues dans l'environnement (CPE)¹²⁵ en utilisant l'information sur les propriétés physico-chimiques et les taux de transformation de la substance. La réalisation d'une telle estimation peut être particulièrement difficile en raison de nombreux facteurs déconcertants. Ces facteurs peuvent comprendre la durée d'exposition (notamment en rapport avec la durée d'une génération chez une espèce particulière), les niches écologiques, les modèles de consommation de nourriture, les cycles de vie comportant des métamorphoses et l'exposition à un stade particulier du cycle de vie.

L'ERE vise à quantifier le risque environnemental en combinant les résultats des études de toxicologie environnementale et les données sur l'exposition à une substance présente dans l'environnement. Cela se fait souvent en établissant le rapport du CSEO sur la CPE : un rapport élevé correspond à une plus grande marge de sécurité et à un risque environnemental plus faible (ARLA, 2000).

125 Dans l'Union européenne, on parle en anglais de *Predicted Environmental Concentration* (PEC) au lieu de *Expected Environmental Concentration* (EEC).

4.1.4 Utilisations actuelles du seuil de préoccupation toxicologique à des fins de réglementation dans divers pays

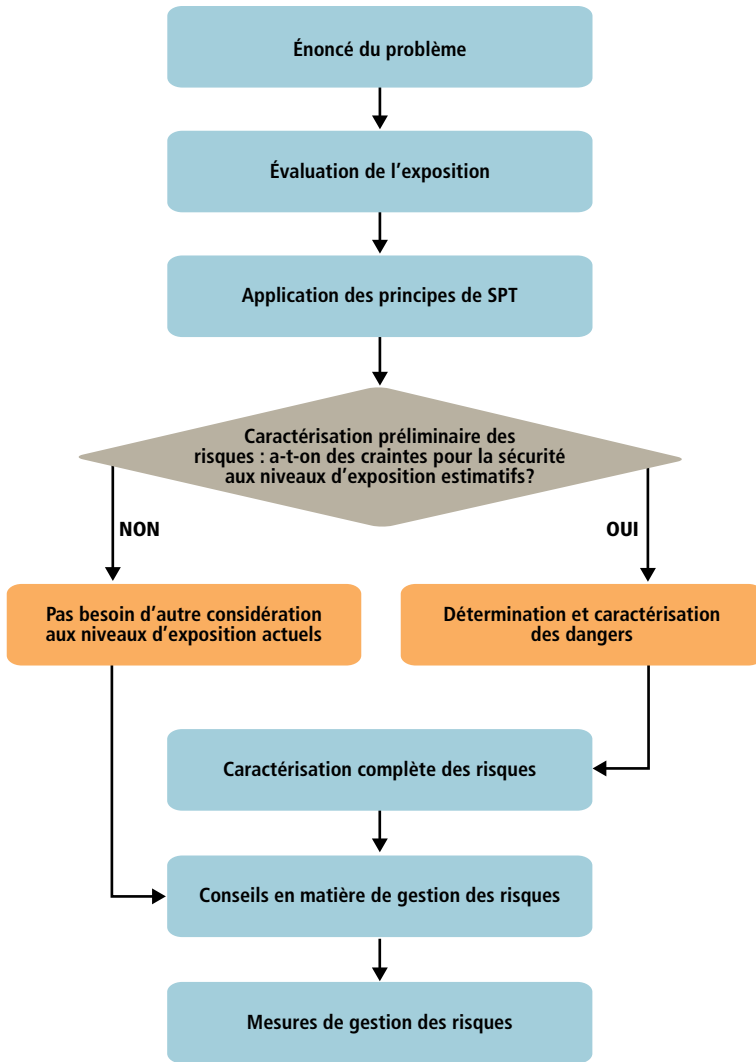
Il y a de nombreux exemples d'utilisation par diverses autorités réglementaires de l'approche du seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour éclairer le processus décisionnel à propos d'une grande variété de classes de produits chimiques¹²⁶, en particulier en ce qui concerne les substances présentes en faible quantité dans des aliments, les ingrédients de produits cosmétiques, les produits d'entretien, les produits antiparasitaires et les médicaments (voir la figure 4.7 et l'encadré 4.8) (Blackburn *et al.*, 2005; Felter *et al.*, 2009; Kroes *et al.*, 2007; Munro, 1996; Munro *et al.*, 1996, 2008). De fait, c'est au Canada que l'on trouve l'un des exemples les plus anciens de l'adoption d'un concept semblable à celui de SPT dans la réglementation, où une valeur implicite de 0,1 partie par million a été adoptée comme limite maximale de résidu (LMR) dans les aliments en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* (Gouvernement du Canada, 1985c)¹²⁷. On supposait que cette concentration de 0,1 partie par million constituait un niveau sécuritaire d'exposition parce qu'elle représentait :

- la limite pratique de détection au moment de son adoption,
- le niveau en dessous duquel une exposition était considérée comme non pertinente sur le plan toxicologique.

Aux États-Unis, la FDA a adopté un « seuil réglementaire » de 0,5 partie par milliard dans le cas des additifs alimentaires indirects pour lesquels il n'a pas été démontré qu'ils sont cancérigènes et pour lesquels il n'y a pas d'alerte structurale indiquant une possible cancérigénicité génotoxique (FDA, 1995). De plus, le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA pour *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*) a adopté une approche de SPT pour évaluer les agents aromatisants (JECFA, 1997). Le JECFA utilise des valeurs de SPT pour trois classes structurales de substances à partir de données de toxicité existantes (Munro *et al.*, 1996). Depuis lors, plus de 1600 produits chimiques ont été évalués avec cette approche (voir Munro *et al.*, 2008).

126 Munro *et al.* (2008) en donnent une recension plus complète.

127 En 2006, Santé Canada a proposé d'abolir la limite implicite de 0,1 partie par million (ARLA, 2006a). Par contre, aucun calendrier précis n'a encore été établi pour cette transition (ARLA, 2009a).



(Reproduit et traduit de *Toxicological Sciences*, avec l'autorisation des Presses de l'Université d'Oxford au nom de la Société américaine de toxicologie)

Figure 4.7

Représentation schématique de l'utilisation du SPT dans un processus d'évaluation des risques

Encadré 4.8

Le seuil de préoccupation toxicologique dans le cas de substances à faible dose

La notion de seuil de préoccupation toxicologique (SPT) suppose que l'on peut établir un degré sécuritaire d'exposition pour des produits chimiques dont on connaît le profil toxicologique. Cette approche définit donc une valeur minimale en dessous de laquelle on considère que l'exposition est probablement non préoccupante. Cette hypothèse est fondée sur la caractérisation structurale de la substance en question et sur des données de toxicité disponibles pour d'autres substances (connexes) répertoriées dans une base de données bien identifiée. La notion de SPT a fait l'objet d'une attention particulière dans le domaine des produits alimentaires et connexes. Par exemple, on a prédit que la définition d'un SPT accepté pour les articles en contact avec des aliments permettrait d'éviter des évaluations complètes de toxicité, libérant ainsi des ressources pour tester les substances dont les risques potentiels pour la santé humaine sont les plus élevés (Kroes *et al.*, 2000). Des questions subsistaient toutefois sur l'existence possible d'effets de faibles doses qui échapperaient à l'approche de SPT. Dans leurs travaux, Kroes *et al.* (2000) ont évalué un certain nombre de points limites de toxicité pour voir si c'était effectivement le cas.

Pour chaque point limite, Kroes *et al.* (2004) ont mis sur pied une base de données spécifiques de DSEO provenant d'études de toxicité par voie orale de substances précises. Les analyses menées ensuite sur la base d'hypothèses conservatrices de « pire éventualité » ont mené à la conclusion que l'on peut adopter une approche de SPT pour définir un seuil d'innocuité dans le cas de substances présentes à faible dose dans des aliments, lorsqu'il manque des données de toxicité primaires mais que l'on dispose de données adéquates sur l'exposition (Kroes *et al.*, 2004). On a considéré que les substances chimiques consommées en quantité inférieure à ces seuils ne présentaient pas de risque appréciable.

Un arbre de décision a ensuite été élaboré pour faciliter l'application des principes de SPT à des substances présentes à faible dose. Cet arbre de décision inclut différents SPT selon les caractéristiques structurales des substances en question (Kroes *et al.*, 2004, 2005). Les deux résultats possibles de cet arbre de décision sont les suivants :

- l'exposition prévue ne devrait pas causer de préoccupation;
- une évaluation des risques n'est pas appropriée sans données de toxicité supplémentaires.

Ces résultats visent à accélérer l'évaluation de substances présentes à faible dose et à fournir aux organismes chargés de l'évaluation des risques et de la réglementation des outils concrets de priorisation des produits chimiques à soumettre à des tests supplémentaires (Kroes *et al.*, 2004)¹²⁸.

128 Page d'accueil de l'Institut pour la santé et la protection des consommateurs (IHCP) : http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/computational_toxicology/qsar_tools/toxtree.

Plus récemment, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA pour *European Food Safety Authority*)¹²⁹ a formé un groupe de travail scientifique pour étudier la possibilité d'étendre la notion de SPT afin d'inclure les métabolites, les produits de dégradation et les produits de réaction des substances actives des produits de protection des plantes (Brown *et al.*, 2009; CTG, 2010). De plus, la Fondation pour la recherche de l'Institut international des sciences de la vie (ILSI pour *International Life Sciences Institute*)¹³⁰ continue de travailler sur un cadre et des arbres de décision qui intègrent une approche de SPT comme outil d'évaluation des risques dans le cas d'ingrédients actifs antimicrobiens de pesticides, de même que pour répondre aux besoins de données de toxicologie plus poussées à propos de ces substances.

De nombreux travaux de recherche portent sur la notion de SPT, notamment pour préciser la définition de l'espace chimique représenté par les valeurs de SPT existantes et affiner les classes de Cramer actuelles, qui sont très sommaires. Il y a aussi beaucoup d'activité visant à mettre sur pied des référentiels de données de toxicité combinées à de l'information sur la structure des molécules. L'objectif visé est de faciliter le dépistage ou la prédiction d'effets chimiques potentiels lorsque les données disponibles sont limitées ou inexistantes (p. ex. ToxRefDB). Les bases de données sur les SPT pourraient être enrichies par l'ajout de données de toxicité pour d'importants points limites préoccupants et une grande variété de classes de substances d'intérêt. Les valeurs de SPT sont fondées sur une exposition par voie orale, et il faudrait donc traiter adéquatement l'exposition cutanée ou par inhalation¹³¹.

En supposant que l'espace chimique soit bien représenté, le comité croit que la notion de SPT constitue une approche scientifiquement viable permettant de situer dans le contexte des risques potentiels de faibles degrés d'exposition à des substances pour lesquelles on dispose de peu de données, et permettant aussi de prioriser les tests. Il n'y a *a priori* aucune raison qui interdirait d'utiliser la notion de SPT dans le cas de produits de formulation de pesticide pour lesquels peu de données sont disponibles. Cette approche fournit un autre outil d'évaluation préalable applicable à des substances comme les ingrédients soi-disant « inertes », les métabolites et les produits de dégradation des ingrédients actifs, afin de déterminer le besoin de

129 Page d'accueil de l'EFSA : <http://www.efsa.europa.eu/>.

130 Page d'accueil de l'ILSI : <http://www.ilsa.org/>.

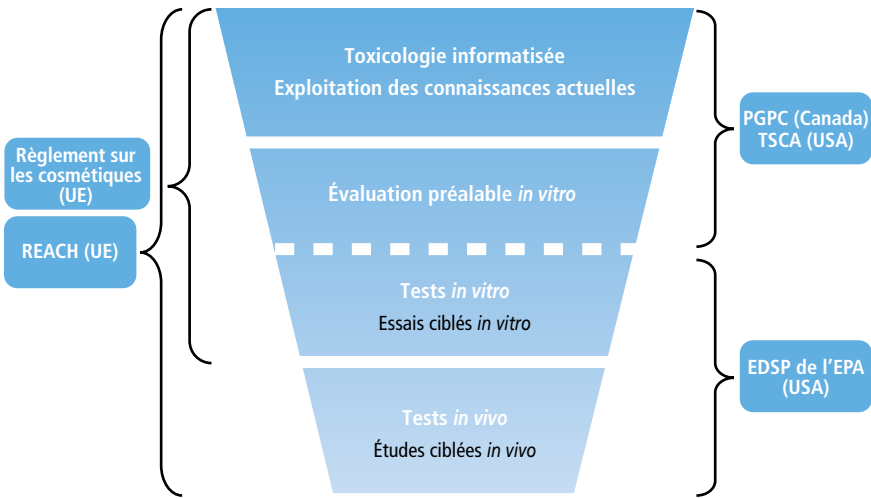
131 Il est important de noter que les SPT actuels ne permettent pas d'évaluer des effets locaux tels que les effets respiratoires ou la sensibilisation de la peau.

données propres à certains produits chimiques sur leur toxicité pour les animaux. Il pourrait alors y avoir des exemptions de test ou de réglementation dans le cas de résidus dont la présence démontrée est inférieure aux valeurs de SPT. Combinées à une information appropriée sur la structure des molécules, ces valeurs de SPT pourraient, dans un système d'évaluation des risques comportant plusieurs phases, servir de base à une approche de tests fondée sur des hypothèses dans le cas de produits chimiques pour lesquels peu de données sont disponibles.

4.1.5 Résumé de l'état de mise en œuvre des IATA dans la réglementation

On connaît un certain nombre d'exemples d'utilisation de composantes des IATA dans un contexte de réglementation pour des produits chimiques industriels et des produits pour les soins personnels. Il n'y a par contre aucun cas de déploiement de toute la hiérarchie des IATA dans un contexte de réglementation. Parmi les exemples donnés plus haut, seul le REACH fournit un cadre qui encourage ou exige l'utilisation de nouvelles méthodes de test correspondant à l'interprétation que fait le comité d'experts des IATA (voir la figure 4.8).

Le but des tests réglementaires de toxicité est de protéger la santé humaine et l'environnement. Les gouvernements ont une obligation morale de veiller à ce que les décisions en matière de réglementation soient prises sur la base de la meilleure information scientifique disponible. Par conséquent, les deux principaux moteurs d'une réforme de la réglementation des tests de toxicité sont les changements législatifs et les obligations de nature éthique. Cette combinaison constituera probablement un moteur puissant d'innovation de la toxicologie réglementaire. Par contre, les méthodes de test actuelles sont retranchées derrière leur caractère familier et la sécurité qu'ils procurent à l'industrie et aux organismes de réglementation. Cela est particulièrement vrai dans le cas de produits chimiques fortement réglementés, soumis à des normes internationales et bien documentés, tels que les ingrédients actifs des pesticides, où des modifications quant aux données requises exigeraient coordination et accords sur le plan international. Il faudra donc surmonter un certain nombre d'obstacles avant de pouvoir déployer à grande échelle de nouveaux outils de test. Bien que la nature précise de ces obstacles dépende des tests actuellement exigés (selon la quantité de données disponibles sur les produits chimiques en cause), il peut s'agir de considérations pratiques, juridiques, communicationnelles et scientifiques.



(Reproduit, traduit et adapté de Dellarco, Henry et al., 2010, avec l'autorisation du Groupe Taylor & Francis)*

Figure 4.8

Seul le REACH prescrit le recours à des IATA intégrales.

*Reproduit, traduit et adapté de Dellarco, V., T. Henry, P. Sayre et al. « Meeting the Common Needs of a More Effective and Efficient Testing and Assessment Paradigm for Chemical Risk Management », *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 2010, Taylor & Francis, avec l'autorisation de l'éditeur (Groupe Taylor & Francis, <http://www.informaworld.com>).

Le manque de données de toxicité sur la majorité des produits chimiques industriels disponibles dans le commerce constitue une limite importante de l'approche actuelle, à laquelle la législation commence à s'attaquer. Les lois qui augmentent les exigences en matière de données sur les produits chimiques dans le contexte du système actuel auront pour effet d'accroître à la fois le fardeau économique des tests et le nombre d'animaux nécessaires. Des initiatives telles que le REACH permettent et encouragent le recours à des tests de remplacement. Par contre, la validation de ces tests en limite le déploiement dans un contexte de réglementation. Comme le montre la réglementation de l'UE sur les cosmétiques, la fixation d'une date limite pour l'utilisation de tests de remplacement n'a aucune portée pratique si cette date limite est irréaliste.

Le défi que constitue la mise au point et l'approbation de tests a fait l'objet de beaucoup d'attention depuis de nombreuses années. Le processus de validation lui-même peut durer bien des années tout en empêchant de par sa nature d'accélérer la révision de protocoles de test qui reflètent davantage l'état actuel de la science. Le comité croit que le rythme des progrès scientifiques à l'ère des disciplines en -omique, de même que les exigences accrues en matière de données sur les produits chimiques, commandent une manière totalement nouvelle d'aborder le processus de validation.

4.2 VALIDATION SCIENTIFIQUE ET APPROBATION DE TESTS D'IATA

Pour que de nouvelles stratégies de tests puissent être utilisées dans le cadre d'une réglementation, on doit avoir fait la preuve de leur fiabilité scientifique et de leur prédictivité. La validation scientifique assure que ces tests donneront des résultats crédibles et fourniront des données adéquates à l'appui d'une réglementation juste et appropriée. Cependant, avant d'être utilisés en pratique, les nouveaux protocoles validés doivent aussi être approuvés par des organismes de réglementation partout dans le monde. La validation d'un nouveau protocole de test est un préalable, mais non une garantie, de son acceptation et de sa mise en œuvre dans un contexte de réglementation.

L'approche actuelle de la validation a des limites qui nuisent au processus de mise au point et d'approbation de tests *in vitro* et de nouvelles méthodes de test. La présente section a pour but d'exposer ces limites et de suggérer des moyens pratiques d'y faire face.

4.2.1 L'approche actuelle de la validation

Les principes et les critères de validation de nouvelles méthodes de test ont été élaborés par trois organismes principaux qui exercent une autorité en la matière : l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) (voir l'encadré 4.9), le Centre Européen pour la validation de méthodes alternatives (CEVMA)¹³² et le Comité de coordination interagences du gouvernement des États-Unis sur la validation des méthodes alternatives¹³³ (ICCVAM pour *Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods*)¹³⁴. Ces trois organismes collaborent étroitement et font des évaluations selon les mêmes principes fondamentaux.

132 Page d'accueil de l'EFSA : <http://www.efsa.europa.eu/>.

133 Page d'accueil de l'ILSI : <http://www.ilsil.org/>.

134 Le Canada ne possède pas d'organisme de validation, mais il fait partie de la Coopération internationale relative aux méthodes de test de remplacement (ICATM pour *International Cooperation on Alternative Test Methods*), avec les États-Unis, l'Union européenne et le Japon (ICATM, 2009).

Encadré 4.9

ÉTUDE DE CAS : Le rôle de l'OCDE

Même s'il n'est pas un organisme de réglementation, l'OCDE est la principale source de lignes directrices en matière de tests chimiques utilisée par des administrations gouvernementales (dont l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada), des entreprises et d'autres laboratoires. L'OCDE fournit des guides généraux sur les procédures de validation et des lignes directrices propres à certains tests, en vue de l'application appropriée d'une méthode validée. L'ICCVAM et le CEVMA participent tous deux à l'élaboration des normes et lignes directrices de l'OCDE, et collaborent à une meilleure harmonisation à l'échelle internationale (OCDE, 2005).

À l'OCDE, la gestion des produits chimiques ainsi que la validation et l'approbation de stratégies de test relèvent de la Direction de l'environnement. Le programme des produits chimiques, auquel collaborent 30 pays membres, supervise les activités liées aux produits chimiques et aux pesticides. En 2005, la Direction de l'Environnement a publié un document intitulé *Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment*, qui visait à promouvoir « l'harmonisation à l'échelle internationale de l'approbation de méthodes de test adéquatement validées » (traduit de OCDE, 2005). Les principes et critères décrits dans le document de l'OCDE reposent sur ceux établis par le CEVMA et l'ICCVAM, ainsi que par d'autres organismes de validation. Le tableau ci-dessous résume les critères d'approbation de l'OCDE.

Principes de l'OCDE relatifs à l'approbation de nouvelles méthodes de test

Critère	Description
Examen par des pairs	La méthode de test et les données qui l'appuient doivent avoir fait l'objet d'un examen transparent et indépendant par des pairs.
Spécificité	Les données produites doivent mesurer ou prédire adéquatement le point limite voulu.
Utilité des données	Les données doivent être utiles pour les fins d'évaluation des dangers ou des risques. Une nouvelle méthode de test peut combler un manque de données. Une nouvelle méthode doit être au moins aussi utile (et de préférence meilleure) que la méthode qu'elle remplace.
Variété des produits chimiques	Les données à l'appui d'une nouvelle méthode doivent couvrir la variété des produits chimiques qui pourraient être testés dans un contexte de réglementation.
Robustesse	La méthode de test doit être suffisamment robuste et cohérente d'un laboratoire à l'autre.
Durée et coût	Les tests doivent être d'une durée et d'un coût raisonnables, et susceptibles d'être utilisés dans un contexte de réglementation.
Justification	Le besoin d'une nouvelle méthode doit être justifié.

suite à la page suivante

Encadré 4.9 (suite)

En 2007, l'OCDE a publié une monographie exposant six principes pour la validation du modèle de R(Q)SA (OCDE, 2007b). Selon l'approche décrite dans cette monographie, il incombe à celui qui propose le test d'établir sa pertinence et son adéquation aux besoins définis. Bien qu'une discussion détaillée de cette approche dépasse le cadre des travaux du comité, l'approche pourrait s'appliquer à la validation de tests *in vitro*.

Les méthodes de test proposées sont évaluées quant à leur objet, leur pertinence, leurs mécanismes, leur rendement par rapport aux tests existants, leur reproductibilité au sein d'un même laboratoire et d'un laboratoire à l'autre, ainsi que leur respect des bonnes pratiques de laboratoires (Bruner *et al.*, 1998; Worth et Balls, 2004).

Tableau 4.3

Quatre composantes scientifiques principales actuellement prises en considération dans le processus d'approbation d'une nouvelle méthode de test

Critère	Description
Pertinence	Les données du test sont utiles pour l'évaluation du point limite voulu.
Protocole	Le test comporte un protocole détaillé qui décrit l'équipement et le matériel nécessaires, les procédures de mesure, les contrôles ainsi que les limites du test.
Fiabilité	Les résultats du test sont reproductibles dans le temps et dans l'espace; les protocoles du test comprennent des contrôles positifs et négatifs définis qui permettent d'évaluer le montage et le rendement de l'expérience.
Vérifiabilité	Les données, les méthodes et les protocoles sont publiés sur un support qui favorise des processus indépendants d'examen par des pairs.

Même si les efforts coordonnés de l'OCDE, de l'ICCVAM et du CEVMA illustrent le succès d'initiatives internationales d'harmonisation de tests réglementaires de toxicité, le processus de validation résumé ci-dessus est très lent. Il faudra une initiative concertée pour redéfinir ce que suppose réellement la validation scientifique d'un test et pour mettre au point des processus plus efficaces, afin que le processus de validation lui-même ne constitue pas un obstacle au progrès scientifique et à l'évolution de la réglementation.

Le comité est d'avis que la validation d'une nouvelle méthode de test au regard des données d'un test *in vivo* (qui peut lui-même ne pas avoir été soumis à un processus rigoureux de validation par étapes) montre une faiblesse fondamentale de

l'approche actuelle de la validation scientifique. Il est temps de ne plus concevoir les méthodes nouvelles d'évaluation de toxicité et leur validation dans le cadre d'un remplacement un pour un d'une étude existante sur des animaux et d'adopter une nouvelle approche centrée sur la compréhension des phénomènes biologiques sous-jacents.

4.2.2 Des normes fondées sur le rendement au lieu d'un remplacement un pour un

Des tests *in vitro* de toxicité qui portent sur des réactions physiologiques précises excluent une validation dans une approche un pour un. Une suite de tests serait conçue pour cibler une voie spécifique, chaque test de la suite produisant des données qui éclaireraient l'étape suivante du processus décisionnel. Cela s'oppose toutefois aux approches de la validation actuellement adoptées par l'OCDE et le CEVMA.

La définition de l'OCDE d'un point limite comme « point limite d'un protocole de test » implique que tout nouveau test (ou batterie de tests) doit être mis au point et validé en tant que remplacement d'un et d'un seul protocole existant (approche un pour un). Selon les principes actuels de validation, l'approbation d'une batterie de tests devrait être fondée sur son rendement global au regard de l'objectif visé (OCDE, 2005). En 2009, le Comité consultatif scientifique du CEVMA (ESAC pour *ECVAM Scientific Advisory Committee*) déclarait ceci : « Idéalement, les tests traditionnels sur des animaux devraient être remplacés par de nouveaux tests sur la base d'une substitution un pour un : pour que le système de test demeure simple et économique, une seule méthode de remplacement devrait, lorsque c'est faisable, suffire à produire des données de qualité égale ou supérieure à celles d'un test traditionnel » (traduit de ESAC, 2009). Cette déclaration met en évidence un problème important. De nombreux tests de remplacement, en particulier ceux qui sont fondés sur un mode d'action, ne pourront pas facilement être validés de cette manière. Par exemple, dans le cas d'un test de remplacement pour évaluer le caractère irritant d'une substance pour les yeux, (un point limite *in vivo* qui devait être remplacé au plus tard en mars 2009 en vertu de la réglementation de l'UE sur les cosmétiques), aucune méthode *in vitro* ne permet encore de reproduire avec exactitude le point limite *in vivo*. C'est pourquoi l'ESAC a reconnu que, du moins dans un avenir prévisible, il faudra probablement une batterie de tests *in vitro* (ESAC, 2009).

Le comité prévoit qu'une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques qui sous-tendent une réaction toxicologique se traduira par la mise au point de tests conçus pour évaluer un certain nombre d'éléments de la voie de toxicité

correspondante. Ce seront probablement des tests *in vitro*, qui ne se prêteront sans doute pas bien à une validation au regard de critères liés à des points limites. De fait, le test du caractère irritant pour les yeux illustre très bien comment la mise au point d'un test de remplacement relatif à un point limite précis (l'irritation des yeux) est moins susceptible de réussir que des tests de remplacement portant sur le processus en cause (voir l'encadré 4.10).

Encadré 4.10

ÉTUDE DE CAS : Approbation de tests de remplacement dans le cas de l'irritation des yeux

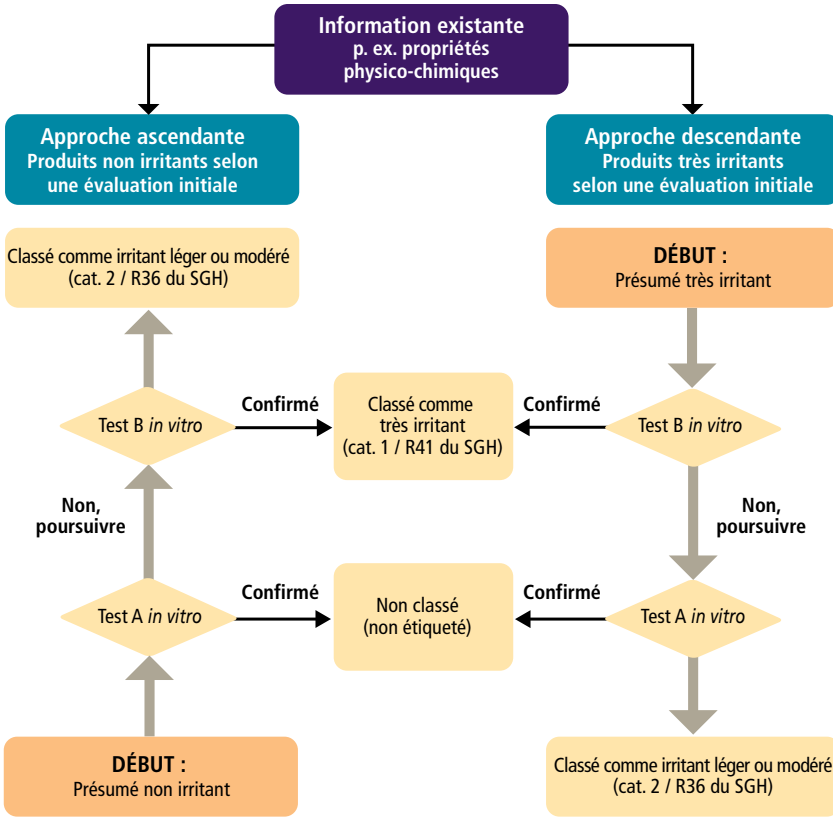
La mise au point d'un test *in vitro* pouvant remplacer le test de Draize d'irritation des yeux s'est avérée un défi, même si certains tests sont utilisés dans l'industrie à des fins spécifiques (voir Scott *et al.*, 2010). Cela est particulièrement révélateur, dans le contexte de l'élimination des tests *in vivo* sur les cosmétiques en vertu de la Directive Cosmétiques de l'UE.

Le CEVMA a tenu en 2005 une réunion pour passer en revue les limites et les possibilités d'élaboration de tests *in vitro* sur le caractère irritant pour les yeux, afin de mettre au point une stratégie intégrée qui pourrait être approuvée. Le domaine d'application de ces tests a été défini comme étant le mécanisme par lequel une substance produit l'irritation des yeux. Il a été établi qu'il peut s'agir de l'un des quatre MA suivants :

- lyse de la membrane cellulaire;
- coagulation due à la précipitation de macromolécules;
- saponification due à la décomposition de lipides sous l'action d'un corps alcalin;
- actions sur des macromolécules.

Des tests *in vitro* spécifiques ont été désignés en fonction de leur capacité à détecter ces MA. Une stratégie de tests intégrés a été mise au point à partir de ces mécanismes (voir la figure 4.9).

La disponibilité de tests *in vitro* validés pour déterminer le caractère irritant pour les yeux limite pour le moment l'utilité de cette approche. Cependant, deux méthodes *in vitro* ont été validées par les autorités réglementaires des États-Unis et de l'UE, qui en ont permis l'utilisation (ESAC, 2007; ECB, 2006; ICCVAM, 2006b). D'autres travaux en cours visent à affiner et à valider d'autres tests qui pourront être utilisés dans le cadre décrit à la figure 4.9.



(Reproduit et traduit avec l'autorisation d'Elsevier)*

Figure 4.9

Approche intégrée de l'évaluation du caractère irritant pour les yeux

On procède à une évaluation initiale du degré probable d'irritation pour les yeux d'une substance à partir des données disponibles. Si, d'après ces données, la substance est probablement très irritante, on adopte une approche descendante. Si la substance est présumément peu irritante, une approche ascendante est plus appropriée.

*Reproduit et traduit de Scott, L., C. Eskes, S. Hoffmann, E. Adriaens, N. Alepée, M. Bufo, R. Clothier, D. Facchini, C. Faller, R. Guest, J. Harbell, T. Hartung, H. Kamp, B. Le Varlet et al., « A proposed eye irritation testing strategy to reduce and replace *in vivo* studies using Bottom-Up and Top-Down approaches », *Toxicology in Vitro*, vol. 24, n° 1, 2010, p. 1-9, avec l'autorisation d'Elsevier.

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*. Par exemple, une 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. 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. 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. Il n'est pas nécessaire de couvrir tous les événements d'une VEN, toutes les étapes d'une IATA ou tous les aspects d'une ITS pour faire une évaluation.

Le comité est d'avis que la validation scientifique d'une nouvelle méthode de test devrait reposer sur une connaissance de la VEN ou du MA biologiques. Des tests de remplacement devraient donc être validés au regard de points limites mécanistiques. Cela est différent de l'utilisation de points limites apicaux, qui décrivent des résultats observables à l'échelle de l'organisme faisant l'objet du test¹³⁵. Les points limites mécanistiques sont ceux qui peuvent être mesurés dans des tests conçus pour évaluer une réaction cellulaire ou physiologique spécifique. Le mécanisme précis en question dépend du niveau d'organisation biologique auquel le phénomène est observé. Dans le cas de tests *in vitro*, ces points limites mécanistiques pourraient comprendre la fixation sur des récepteurs nucléaires, des dommages à l'ADN, des perturbations du cycle cellulaire, de même que l'apoptose.

La figure 3.8 décrit le processus intégré et itératif d'élaboration de modèles systémiques de la biologie humaine. Une telle approche peut être très utile pour la validation de tests de remplacement selon leur rendement. Elle est fondée sur des hypothèses et fait appel à de nombreux mécanismes de vérification qui démontrent que l'expérience fonctionne comme prévu en comparant les données qu'elle produit avec des réactions physiologiques connues. La nature du test (test de génotoxicité, test enzymatique, immunoessai, etc.) détermine la méthode précise de validation de l'intégrité scientifique du protocole de test. Le comité est toutefois d'avis qu'une validation en fonction du rendement devrait constituer le principe de jugement de tout nouveau protocole de test.

135 Le comité reconnaît que la validation de tests au regard de points limites mécanistiques suppose qu'il existe une relation bien établie entre la perturbation de la voie cellulaire correspondante et un effet nocif pour la santé.

4.3 RÉPONDRE AUX BESOINS DES ORGANISMES ET DU PROCESSUS DE RÉGLEMENTATION : LE BESOIN D'UN ENGAGEMENT FONCTIONNEL

Les processus actuels d'évaluation des risques reposent sur les types de données historiquement produits par les tests de toxicité. Les nouvelles méthodes de test peuvent produire des données qui, par leur nature, ne sont pas utiles dans un contexte de réglementation. Le comité s'attend donc à ce que la nature d'une stratégie d'IATA varie en fonction du type de produit chimique en cause et de la nature du processus décisionnel que les données visent à éclairer.

4.3.1 Les trois principaux domaines d'activité de l'évaluation des risques chimiques

Comme on l'a exposé au chapitre 2, l'information tirée des évaluations des dangers et de l'exposition peut servir à trois types d'activité : la priorisation, pour déterminer parmi de nombreux produits chimiques ceux qui devraient faire l'objet de travaux supplémentaires; l'évaluation des risques, pour définir des valeurs fondées sur des critères de santé; la classification des dangers et l'étiquetage des produits (OCDE, 2008c). Chacun de ces types d'activité a ses besoins propres en matière de données, de sorte que l'applicabilité et la pertinence des données fournies par des tests de remplacement varient selon le cas.

Détermination des priorités dans le cas des substances pour lesquelles peu de données sont disponibles

Les données produites par des approches intégrées — dont des méthodes qui ne font pas appel à des animaux, telles que les R(Q)SA, la formation de catégories, la lecture croisée et les tests *in vitro* — ont dans le passé joué un rôle dans la priorisation et l'évaluation préalable, afin de déterminer le suivi à donner (ou les tests supplémentaires requis). Elles continueront d'évoluer de manière à fournir des prédictions plus exactes, notamment sous l'impulsion de certaines des initiatives de réglementation présentées plus haut dans ce chapitre. D'autre part, des méthodes qui ne font pas appel à des animaux ont été et continueront d'être utilisées pour la classification et l'étiquetage des dangers aigus.

À court terme, des initiatives telles que le PGPC et le REACH vont probablement avoir des effets importants sur l'adoption des IATA pour l'évaluation préalable rapide et la priorisation des produits chimiques. On prévoit donc que les données de nouvelles méthodes de test (dont le criblage *in vitro* à haut débit) serviront à combler des lacunes dans les données et à éclairer des décisions sur le besoin

de tests subséquents *in vivo* sur certaines substances (afin de confirmer les effets prédits et de produire des données sur les relations dose-effet en vue d'une évaluation quantitative des risques). À moyen terme, le comité prévoit que les données d'HTS pourraient être exploitées d'une manière comparable aux SPT d'aujourd'hui. L'utilisation de données d'HTS pour la priorisation et l'évaluation préalable, combinée à la mise au point de batteries de tests prototypes, contribuerait à familiariser un plus grand nombre d'intervenants avec ces approches et à les rendre plus confiants à leur égard. En outre, une telle utilisation de tests d'HTS augmenterait considérablement la quantité de données primaires sur des produits chimiques par ailleurs mal documentés. La plus grande quantité de données propres à des substances faciliterait à son tour la compréhension des propriétés toxicologiques inhérentes à divers produits chimiques.

Application à une évaluation quantitative des risques dans le cas des produits chimiques pour lesquels beaucoup de données sont disponibles

Comme on l'a mentionné au chapitre 2, ces produits sont déjà soumis à une batterie de nombreux tests de toxicité. Même si l'adoption de stratégies d'IATA pourrait permettre d'affiner et de simplifier les tests de ces substances, le comité ne prévoit pas à court terme un déploiement à grande échelle des IATA dans leur cas.

Les données produites par les tests d'HTS conviennent bien à l'évaluation préalable rapide d'un grand nombre de produits chimiques. Cependant, elles ne peuvent pas pour le moment remplacer les données obtenues *in vivo* actuellement utilisées dans le processus d'évaluation quantitative des risques. Cela est dû en partie aux différences de nature et d'objectifs entre les deux types de tests (voir l'encadré 4.11), et en partie au fait que le processus actuel d'évaluation des risques liés aux substances pour lesquelles il existe beaucoup de données est fondé sur les types de données traditionnellement disponibles. Ces données ont été produites à l'aide de tests *in vivo* portant sur des points limites apicaux. Comme on l'a décrit au chapitre 2, le processus actuel d'évaluation des risques repose ultimement sur le calcul d'une valeur numérique, et les données résultant de tests de remplacement ne répondent pas nécessairement aux besoins des organismes chargés de l'évaluation des risques. Par conséquent, même si les données fournies par des méthodes *in vitro* et *in silicio*, ainsi que les disciplines en -omique peuvent fournir un éclairage sur les mécanismes en jeu et améliorer l'interprétation des données toxicologiques traditionnelles obtenues *in vivo*, l'utilisation de tests de remplacement pour quantifier les risques et définir des points limites et des degrés d'exposition réglementaires continuera de poser un défi.

Encadré 4.11

Les différences entre évaluation préalable et tests

Même si les tests de toxicité et les tests d'évaluation préalable de toxicité font appel aux mêmes concepts scientifiques de base, ils sont différents et ne doivent pas être confondus.

Une évaluation préalable vise à faciliter l'analyse rapide d'un grand nombre d'éléments (p. ex. des produits chimiques présents dans l'environnement), afin de repérer ceux dont les caractéristiques justifient une investigation plus poussée (p. ex. de leur potentiel de perturbation endocrinienne). Les tests d'évaluation préalable de toxicité sont très sensibles, et un test sensible dont le résultat est négatif devrait être le signe d'une absence de toxicité.

Un test sert à produire des données précises sur des substances préoccupantes spécifiques (p. ex. des perturbateurs endocriniens potentiels), afin d'établir leurs propriétés toxicologiques sous-jacentes et leurs relations dose-effet (p. ex. fixation sur les ER entraînant une altération de la reproduction), typiquement dans un modèle *in vivo*. Les tests de toxicité sont très spécifiques, et un test spécifique dont le résultat est positif devrait être le signe d'un effet nocif.

Au cours de la prochaine décennie, on verra probablement des tests *in vitro* être utilisés dans un contexte de réglementation pour des produits chimiques sur lesquels il y a beaucoup de données, dont le MA est raisonnablement bien caractérisé et pour des points limites qui ne sont pas facilement accessibles à l'aide de tests *in vivo*. Cela se voit déjà avec l'adoption de tels tests pour la priorisation rapide de composés chimiques produits en grande quantité et l'évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne (voir Combes *et al.*, 2006). De telles études de validation de principe seront donc précieuses pour que les organismes de réglementation et les décideurs se familiarisent avec les données et aient de plus en plus confiance en leur fiabilité.

On pourra utiliser à long terme dans un contexte de réglementation des approches qui produisent des données compatibles avec les exigences actuelles. On pourrait par exemple concevoir que la génomique fonctionnelle modifie radicalement notre approche de ce qui est ou non une dose seuil (Zarbl *et al.*, 2010). La génomique fonctionnelle pourrait permettre de calculer un nouveau seuil, la dose sans effet transcriptionnel observé (DSETO) (Lobenhofer *et al.*, 2004), qui pourrait être à long terme un indicateur plus sensible de pertinence biologique que la DSEO ou

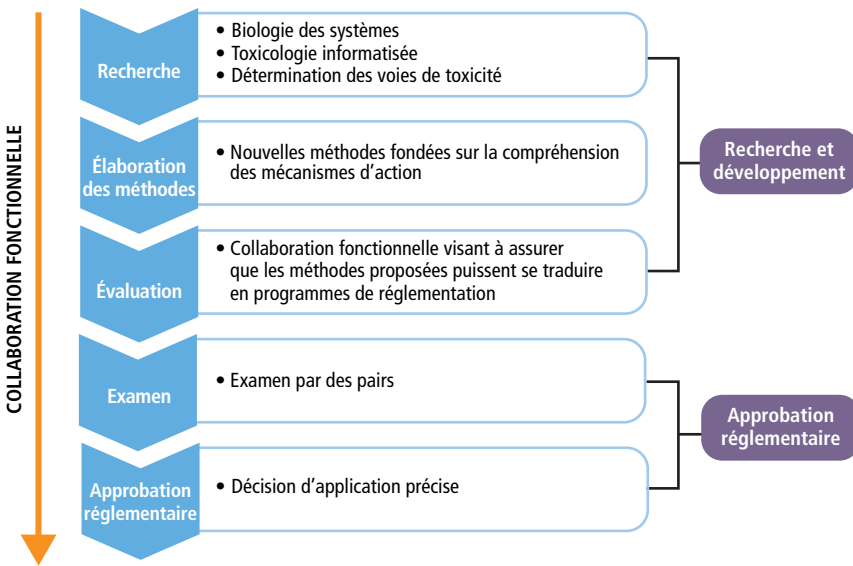
la DSENO (voir Zarbl *et al.*, 2010). De plus, le calcul de la DSETO permettrait d'inclure ce type de données dans le cadre actuel d'évaluation des risques si l'on comprend le lien entre la relation dose-effet et un effet nocif.

À court terme et à moyen terme, les données résultant de ces évaluations préalables pourront jouer un rôle important dans la priorisation des produits chimiques à soumettre à des tests subséquents. Le comité estime toutefois que, pour que ces tests puissent remplacer à long terme la batterie actuelle d'études *in vivo* dans le cas de produits chimiques sur lesquels on possède beaucoup de données, il faudra modifier de manière fondamentale le processus d'évaluation des risques. Une discussion des modalités de ces changements débordent le cadre de ce rapport, mais le comité s'attend à ce qu'ils soient guidés par des progrès méthodologiques et une meilleure compréhension des voies de toxicité. Par conséquent, un dialogue soutenu et coordonné entre scientifiques, organismes de réglementation et autres parties prenantes clés facilitera cette évolution et en éclairera la nature.

4.3.2 L'importance d'une collaboration fonctionnelle

Bien qu'il n'existe pas de formule magique pour transformer le processus de validation et d'approbation, le comité croit qu'un dialogue soutenu et authentique devra commencer sans tarder entre scientifiques et organismes de réglementation. La mise au point de tests devra se faire avec une connaissance fondamentale du milieu dans lequel ils seront utilisés au bout du compte. Les chercheurs devront comprendre les responsabilités qui incombent aux organismes de réglementation et aux gouvernements (en vertu de la loi), afin de mettre au point des tests qui satisfont aux exigences de la réglementation en matière de données. Les organismes de réglementation devront participer à l'élaboration de tests afin de bien comprendre les notions scientifiques sous-jacentes et être à l'aise avec les données produites. Un processus transparent d'examen par des pairs fera partie intégrante et demeurera une composante essentielle du processus de mise au point et d'approbation des tests (voir la figure 4.10). Cette approche holistique permettra de tenir compte des besoins du milieu de la réglementation et d'élaborer des tests scientifiquement crédibles, adaptés à leur objectif et fondés sur des points limites définis en fonction de mécanismes d'action.

Dans le modèle de la figure 4.10, la fiabilité d'un test correspond à la reproductibilité de ses résultats. On peut obtenir une telle fiabilité en adoptant des mesures de contrôle bien conçues visant à identifier les facteurs de confusion (et à en minimiser l'influence). D'autre part, le processus d'examen par des pairs constitue un excellent forum pour étudier de manière minutieuse et transparente la raison d'être d'un nouveau test, ce qui ajoute à la rigueur scientifique dans la mise au point du test.



(Reproduit, traduit et adapté avec l'autorisation de l'EPA)

Figure 4.10

De la recherche fondamentale à l'approbation réglementaire

Toute méthode nouvelle ou de remplacement doit être élaborée grâce à une collaboration fonctionnelle entre scientifiques et organismes de réglementation, afin d'assurer qu'elle satisfasse au processus réglementaire. De plus, les hypothèses, la pertinence, la fiabilité, la sensibilité et la spécificité de méthodes évoluées de criblage moléculaire et de profilage informatique à haut débit doivent faire l'objet d'une évaluation et d'un examen par des pairs avant l'approbation réglementaire. Le public et les parties prenantes doivent en outre pouvoir participer au processus et faire part de leurs commentaires.

La pertinence d'un test correspond à l'utilité des données qu'il produit au regard de l'objectif visé (c.-à-d. leur application dans un contexte d'évaluation des risques et de prise de décision). C'est une composante essentielle de la mise au point d'un test à des fins de réglementation.

Les données produites au cours de ces tests doivent être utiles au processus décisionnel dans un contexte de réglementation. Dans le cas d'outils d'évaluation préalable, la décision peut exiger (ou non) des tests supplémentaires de toxicité. En ce qui concerne les produits chimiques pour lesquels on possède peu de données, la pertinence peut correspondre à la disponibilité de données en quantité suffisante

pour élaborer des hypothèses rationnelles et établir le potentiel toxicologique plausible d'un composé ou d'un groupe de composés. Dans le cas de points limites spécifiques de toxicité, les données peuvent servir à éclairer une décision d'évaluation des risques et ultimement une décision d'homologation. En ce qui concerne les produits chimiques pour lesquels il y a beaucoup de données, la pertinence à cet égard peut être plus longue à établir et sera fondée sur l'établissement de la confiance envers les méthodes nouvelles et innovatrices.

4.3.3 Des méthodes d'évaluation préalable aux outils de test de toxicité

Avant que des tests d'HTS puissent dépasser le stade des outils d'évaluation préalable et remplacer les tests *in vivo* de toxicité, il faut établir une relation quantitative et qualitative entre les perturbations cellulaires observées et les effets nocifs sur la santé. Cette relation constitue le fondement de la mise au point de tests de toxicité scientifiquement robustes permettant de déterminer et de mesurer les modifications cellulaires qui sont de bons indicateurs d'effets nocifs à l'échelle de tout l'organisme.

Toute nouvelle approche doit être fondée sur le MA ou la VEN chez l'être humain et donner, en ce qui concerne la relation dose-effet, des prédictions qui permettent de déterminer les niveaux d'exposition. Une telle approche doit être au moins aussi protectrice de la santé que la méthode qu'elle remplace, sans imposer des limites inutilement strictes sur l'utilisation d'un produit chimique (Judson *et al.*, 2011).

On a besoin d'élaborer des modèles fondés sur de l'information à propos de VEN ou de MA qui extrapolent à la situation *in vivo* les données obtenues *in vitro* et qui tiennent compte de la biodisponibilité, de la clairance et de l'exposition (Blaauboer, 2010). Même si les méthodes dites de pharmacocinétique inverse en sont encore à leurs premiers balbutiements, des progrès considérables ont été réalisés et des études de validation de principe sont en cours. Ces modèles pourraient permettre de faire une estimation de la dose d'altération d'une voie biologique (DAVB), qui représente l'analogie *in vitro* de la dose associée à une augmentation des effets nocifs *in vivo*. En incorporant dans le modèle l'incertitude et la variabilité, cette information permettrait de déduire la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la dose d'altération d'une voie biologique (DAVBi) à l'aide d'un processus d'évaluation à haut débit des risques (HTRA) (voir l'encadré 4.12).

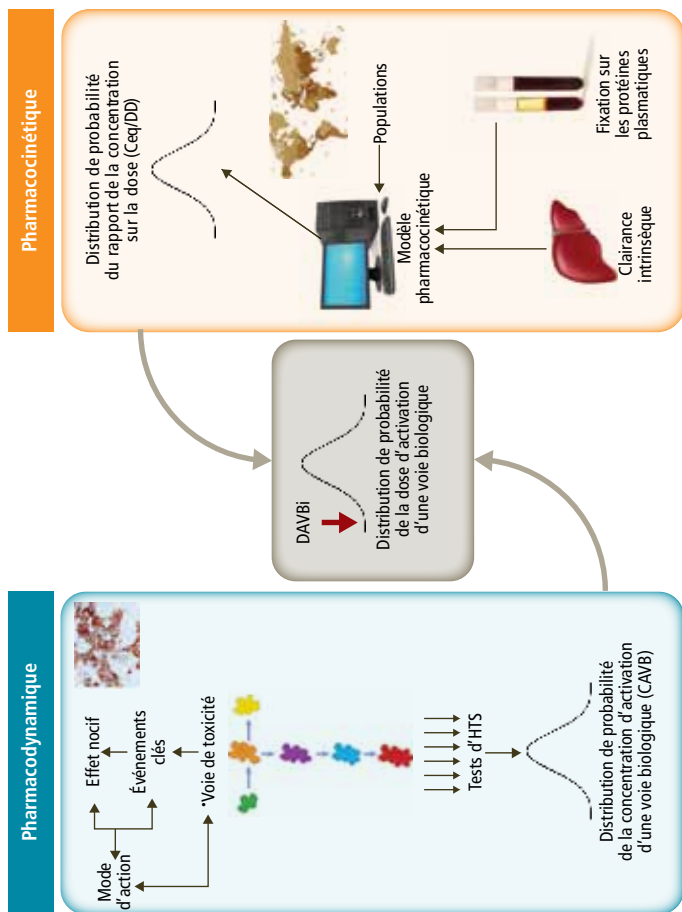
Encadré 4.12**ÉTUDE DE CAS : Toxicocinétique inverse et évaluation à haut débit des risques**

L'évaluation à haut débit des risques (HTRA) est un cadre qui permet d'inclure des données de tests *in vitro* dans un processus existant d'évaluation des risques (Judson *et al.*, 2011). Ce cadre fait intervenir des études de pharmacocinétique inverse — conçues pour interpréter la pertinence d'une concentration efficace (dans un test *in vitro*) dans le cas d'une exposition humaine (Rotroff *et al.*, 2010) — et incorpore l'incertitude et la variabilité, afin de déduire des données de tests *in vitro* une estimation de la dose d'activation d'une voie biologique (DAVB) (voir la figure 4.11).

La toxicocinétique inverse fait appel à des tests à haut débit pour étudier des points limites *in vitro* (p. ex. effets cellulaires, vitesses du métabolisme de produits chimiques, degrés de fixation plasmatique) et à des outils informatiques pour extrapoler des données *in vitro* vers un système *in vivo* (Rotroff *et al.*, 2010). Cela peut se faire en calculant la quantité d'une substance qu'un individu devrait ingérer pour atteindre une concentration plasmatique stable équivalent à la concentration d'activité demi-maximale (AC_{50})¹³⁶ ou à la concentration efficace la plus faible calculée *in vitro* à partir de tests d'HTS fondés sur le MA.

Pour qu'elle soit utile dans une évaluation des risques, cette dose estimative doit tenir compte de facteurs liés à l'incertitude expérimentale et à la variabilité au sein de la population. En introduisant l'incertitude et la variabilité dans les analyses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, on peut déduire une distribution de probabilité de la dose d'altération de la voie biologique. La valeur DAVBi qui en résulte représente un degré d'exposition permmissible qui tient compte de l'incertitude et de la variabilité au sein de la population. La valeur centrale de cette distribution serait l'analogie de la dose sans effet nocif (DSEN) divisée par le facteur de sécurité. Pour en déduire la DSENO dont on a besoin dans l'évaluation des risques pour la santé humaine, il faut déterminer si la perturbation de la voie biologique touchée est nocive. La distinction entre réaction d'adaptation et réaction nocive à l'échelle cellulaire n'est pas une mince tâche et exigera beaucoup de recherche et de travail d'élaboration de politiques.

136 AC_{50} est définie comme la concentration qui modifie (de manière positive ou négative) de 50 % l'activité de la cible dans le test.



(Reproduit et traduit de Judson et al., 2011, avec l'autorisation de la Société américaine de chimie)

Figure 4.11

L'évaluation à haut débit des risques fait intervenir la pharmacocinétique et la pharmacodynamique pour faire, à partir de données *in vitro*, une estimation du niveau d'exposition permmissible.

Ces données *in vitro* sont produites à l'aide de tests d'HTS fondés sur les modes d'action, qui évaluent les relations concentration-effet afin de calculer une concentration d'activation d'une voie biologique (CAVB). En incorporant des paramètres qui tiennent compte des incertitudes expérimentales et des variations au sein des populations, la HTRA peut constituer un moyen de calculer des limites conservatrices d'exposition dans le cas de produits chimiques présents dans l'environnement pour lesquels on dispose de peu de données.

À court terme, une approche d'HTRA pourrait être utile pour prioriser, en vue de tests subséquents, des produits chimiques pour lesquels on dispose de peu de données. Par contre, son utilité pour l'évaluation quantitative des risques liés à des substances bien documentées repose sur une connaissance plus complète de la relation entre réaction d'adaptation et réaction nocive à l'échelle cellulaire.

Pour pouvoir exploiter des IATA améliorées ou enrichies, il est crucial de bien comprendre les voies d'effets nocifs (VEN). Les VEN peuvent définir des relations de cause à effet entre des événements clés survenant à divers niveaux d'organisation biologique et un point limite toxicologique *in vivo* à réglementer. Elles peuvent aider à mieux distinguer les réactions d'adaptation et les réactions nocives, et donc à prédire un effet nocif à l'échelle de l'organisme en fonction de la nature et de l'ampleur des perturbations à l'échelle cellulaire. La mise sur pied d'un référentiel de VEN permettrait d'élaborer des modèles diagnostiques *in silicio* et *in vitro* en vue de mesurer ou de décrire de manière efficace des perturbations (c.-à-d. des événements clés) des voies cellulaires normales. Ainsi, on pourrait exploiter les connaissances actuelles et l'information sur une VEN pour prédire des effets pertinents sur le plan toxicologique de substances non testées, ou encore pour faire des lectures croisées sur d'autres produits chimiques.

Bien que le présent rapport mette largement l'accent sur les manières de combler les lacunes d'information en ce qui concerne les composés pour lesquels peu de données sont disponibles, la connaissance des aspects chimiques et biologiques des VEN pourrait servir quelle que soit la substance. Si l'on arrive à faire la distinction entre réactions nocives et réactions d'adaptation — et à comprendre la relation entre l'ampleur d'une perturbation et l'effet nocif qui en résulte — on pourrait utiliser les VEN de manière quantitative dans la prise de décisions. Le comité est donc d'avis que, lorsqu'elles s'appuieront sur la connaissance des VEN, les IATA procureront une stratégie plus efficace de tests pour tous les produits chimiques, permettant de concentrer les ressources finies disponibles sur les produits et les points limites les plus préoccupants.

4.4 RÉSUMÉ DU CHAPITRE

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'approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (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.

Depuis de nombreuses années, l'approche actuelle des tests réglementaires répond aux besoins de l'évaluation des risques et protège en général la santé humaine. Ces tests étaient à la fine pointe au moment de leur introduction, mais la science a considérablement progressé depuis. Avec de nouveaux outils, la toxicologie consiste moins à décrire *ce qui* se passe, mais plutôt *comment* cela se passe. À long terme, le comité prévoit que l'adoption de ces nouveaux outils dans le milieu de la réglementation permettra de moins insister sur les exigences en matière de données et de mettre plus l'accent sur les connaissances nécessaires. Cela permettra d'adopter une approche des tests de toxicité davantage centrée sur des hypothèses, dans laquelle les ressources de test pourront être concentrées sur les substances et les points limites préoccupants. À court terme, l'application des IATA progressera probablement dans le cas des produits chimiques pour lesquelles on possède peu de données. Cependant, lorsqu'elles s'appuieront sur la connaissance des voies d'effets nocifs (VEN), les IATA ouvriront la voie à une stratégie plus efficace de tests pour tous les produits chimiques, permettant de concentrer les ressources finies disponibles sur les produits et les points limites les plus préoccupants.

Les processus actuels d'évaluation des risques reposent sur les types de données historiquement produits par les tests de toxicité. Chacun de ces processus a ses besoins propres en matière de données, de sorte que l'applicabilité et la pertinence des données fournies par des tests de remplacement varieront selon le cas. En particulier, il est probable que l'acceptabilité et l'applicabilité des nouvelles approches varieront considérablement selon la quantité de données que l'on possède à propos d'un produit chimique.

suite à la page suivante

RÉSUMÉ DU CHAPITRE (suite)

Dans le cas des substances pour lesquelles il y a beaucoup de données, le processus d'évaluation quantitative des risques repose ultimement sur le calcul d'une valeur numérique, et les données résultant de tests de remplacement ne répondent pas nécessairement aux besoins des organismes chargés de l'évaluation des risques. Par conséquent, même si les données fournies par des méthodes *in vitro* et *in silicio*, ainsi que par les disciplines en -omique peuvent fournir un éclairage sur les mécanismes en jeu et améliorer l'interprétation des données toxicologiques traditionnelles obtenues *in vivo*, l'utilisation de tests de remplacement pour quantifier les risques et définir des points limites et des degrés d'exposition réglementaires continuera de poser un défi. Le comité estime que, au cours de la prochaine décennie, on verra probablement des tests *in vitro* être utilisés dans un contexte de réglementation pour des produits chimiques sur lesquels il y a beaucoup de données, dont le mode d'action (MA) est raisonnablement bien caractérisé, et pour des points limites qui ne sont pas facilement accessibles à l'aide de tests *in vivo*. Cela se voit déjà avec l'adoption de tels tests pour la priorisation rapide de composés chimiques produits en grande quantité et l'évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne.

De plus en plus d'initiatives législatives voient le jour afin de combler le manque de données primaires sur la toxicité de produits chimiques industriels. Il est peu probable que les exigences en matière de tests et de données découlant de ces initiatives puissent être satisfaites avec les méthodes de test existantes, et il faudra mettre au point et déployer rapidement de nouvelles approches. À long terme, pour obtenir les données nécessaires, il ne suffira pas de produire plus rapidement davantage de données sur les dangers des substances. Des gains d'efficacité (et de sécurité) seront plutôt réalisés en prenant en considération des scénarios d'exposition et de risque ainsi que toutes les données existantes, afin de concentrer les tests sur les points limites préoccupants. Il faudra pour cela exploiter toutes les données, tous les outils et tous les modèles disponibles concernant l'exposition et les dangers. De fait, les données produites dans des approches intégrées — dont des méthodes qui ne font pas appel à des animaux, telles que les R(Q)SA, la formation de catégories, la lecture croisée et les tests *in vitro* — ont dans le passé joué un rôle dans la priorisation et l'évaluation préalable, afin de déterminer le suivi à donner (ou les tests supplémentaires requis). On s'attend à ce que ces outils continuent d'évoluer de manière à fournir des prédictions plus exactes, et que le déploiement de l'HTS pour évaluer rapidement des substances

suite à la page suivante

RÉSUMÉ DU CHAPITRE (suite)

mal documentées produira une grande quantité de données de toxicité primaires et contribuera de manière importante à la compréhension des propriétés toxicologiques inhérentes d'un grand nombre de produits chimiques présents dans l'environnement.

En raison de la nature dynamique des IATA, il faut une nouvelle approche de l'élaboration, de la validation et de l'approbation de tests. 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. 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. Les tests de remplacement devraient être évalués au regard de normes de rendement qui permettent de juger de leur utilité par rapport à ce que l'on connaît des phénomènes biologiques sous-jacents. Ces méthodes de test 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 VEN permet d'utiliser un ensemble de modèles ou de tests visant des étapes données d'une voie spécifique. La justification scientifique d'une méthode ou d'un jeu de données de remplacement doit donc mettre l'accent sur la relation entre les résultats d'un test et ce que l'on connaît sur le plan biologique. Elle doit donc reposer sur des points limites liés à des mécanismes d'action, qui seraient mesurés dans des tests conçus pour évaluer une réaction cellulaire ou physiologique précise.

Les méthodes de test actuelles sont retranchées derrière leur caractère familier pour l'industrie et les organismes de réglementation. Cela est particulièrement vrai dans le cas de produits chimiques fortement réglementés, soumis à des normes internationales et bien documentés tels que les ingrédients actifs des pesticides, où des modifications quant aux données requises exigeraient coordination et accords sur le plan international. Avant de pouvoir déployer à grande échelle des outils d'IATA pour l'évaluation de ces substances, il faudra surmonter des obstacles pratiques, juridiques, communicationnels et scientifiques. La réglementation, la mise en œuvre et l'utilisation de nouvelles méthodes de test, ainsi que l'assimilation d'un flot continu de nouvelles données dans les systèmes de test doivent faire l'objet d'une harmonisation à l'échelle mondiale. Il ne faut pas oublier que le but des tests réglementaires de

suite à la page suivante

RÉSUMÉ DU CHAPITRE *(suite)*

tous les produits chimiques — quelle que soit la quantité de données que l'on possède à leur sujet — est de protéger la santé humaine et l'environnement. En raison de l'obligation morale qu'ont les gouvernements de veiller à ce que les décisions en matière de réglementation soient prises sur la base de la meilleure information scientifique disponible, les changements législatifs et les obligations de nature éthique constituent des moteurs extrêmement puissants de changement et d'innovation dans le domaine de la toxicologie réglementaire.

L'utilité des IATA est étroitement liée à la compréhension des mécanismes biologiques qui expliquent des effets toxicologiques. Les IATA exigent une approche dynamique qui continuera d'évoluer. Avec les progrès de la science, elles pourront s'appliquer davantage dans un contexte de réglementation. Il est donc impossible d'énoncer avec précision une vision à long terme des IATA dans la toxicologie réglementaire, mais elles supposent une approche de test souple, réactive et fondée sur des mécanismes, capable de mettre à profit les techniques les plus à jour. La mise en œuvre de changements à la réglementation posera son lot de défis scientifiques et politiques, mais offrira aussi un certain nombre de possibilités. Le succès des IATA exigera un effort concerté et un dialogue constant de la part de toutes les parties prenantes, dont les scientifiques, les organismes de réglementation, les décideurs et le public.

5

Répercussions possibles sur la perception et la confiance du public envers l'évaluation réglementaire des risques

- **La perception de ce qu'est un risque acceptable**
- **Conséquences en ce qui concerne l'adoption d'outils d'IATA pour l'évaluation des risques liés aux pesticides**
- **Communications dans le contexte de la gestion des risques chimiques**

5 Répercussions possibles sur la perception et la confiance du public envers l'évaluation réglementaire des risques

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?

LISTE DE TERMES CLÉS*

Communication du risque

Processus réciproque fondé sur une interaction constante entre toutes les parties prenantes concernées par un risque donné.

Perception des risques

Jugement subjectif concernant les caractéristiques, la gravité et l'acceptabilité des risques.

Risque terrifiant

Risque de danger ou d'effet nocif qui déclenche une émotion négative particulièrement forte, la crainte ou même la terreur.

Seuil de référence

Norme au regard de laquelle on peut juger quelque chose. En toxicologie réglementaire, les normes de sécurité actuelles constituent un seuil de référence au regard duquel les nouveaux tests seront jugés.

*Termes clés employés par le comité dans tout le rapport. D'autres termes sont énumérés dans le glossaire technique de l'appendice A.

Les modifications des procédures ou des outils qui éclairent les décisions de réglementation en matière de santé et de sécurité environnementale suscitent presque toujours des questions et des débats. Les producteurs peuvent être préoccupés de processus réglementaires trop complexes, coûteux en temps et en argent, et surprotecteurs. À l'opposé, les groupes d'intérêt du public peuvent s'inquiéter de changements qui pourraient compromettre la protection de la santé humaine et de l'environnement. Le thème commun à ces préoccupations est toujours le même : les nouvelles méthodes vont-elles améliorer ou réduire la sécurité? vont-elles accroître, diminuer ou maintenir le degré et les types de risques associés à de nouveaux produits chimiques?

La question de ce qui constitue un risque acceptable dans la société est âprement débattue et fait intervenir de nombreux facteurs de complexité. Il peut donc être difficile de dégager un consensus social à propos de nombreuses questions portant sur des risques. Selon leur point de vue à propos d'un produit ou d'une activité,

les diverses parties prenantes peuvent percevoir différemment les compromis entre risques et avantages. Si une partie prenante bénéficie de la production et de l'utilisation d'un produit alors que d'autres en assument les risques, un risque élevé peut sembler très raisonnable pour la partie qui en bénéficie. Par contre, si une partie prenante ne perçoit que peu ou pas d'avantages à être exposée à un risque, il est très probable qu'un degré de risque beaucoup moindre sera acceptable (Shrader-Frechette, 1991). L'acceptabilité de nouveaux tests d'évaluation réglementaire des risques liés aux pesticides (et à d'autres produits chimiques) va donc probablement différer selon le point de vue de chaque partie prenante. L'adoption de nouveaux outils de test peut soulever des inquiétudes contradictoires chez certains de ces groupes.

La perception des risques dépend d'un mélange complexe de valeurs personnelles, de considérations éthiques et de cadres conceptuels (Slovic, 1987). Il n'est donc pas facile d'établir les différents effets potentiels d'un changement de réglementation, et cela nécessite une évaluation qui va bien au-delà d'une simple comparaison des risques et des avantages. Les sections qui suivent abordent ces questions.

5.1 LA PERCEPTION DE CE QU'EST UN RISQUE ACCEPTABLE

De nombreux exemples montrent comment l'appréhension d'un danger et les réactions à ce danger peuvent être plus importantes que la simple magnitude calculée d'une conséquence négative. Le manque d'information sur la nature complète d'un risque et une couverture médiatique excessive peuvent amplifier les inquiétudes du public (Burns *et al.*, 1990; Kasperson *et al.*, 1988). Cela peut avoir des conséquences considérables sur les perceptions (Bassil *et al.*, 2007; Chalmers et Jackson, 1996; Sanborn *et al.*, 2007). De fait, l'une des tâches les plus difficiles de la gestion des risques consiste à les aborder d'une manière qui soit en accord avec les vues et les besoins de l'époque. Cette tâche exige de prévoir comment la nature toujours changeante des perceptions — qui dépendent des progrès techniques, de pressions sociales, de facteurs économiques, du climat politique et de circonstances variables telles que l'évolution du climat — peuvent affecter l'acceptabilité des risques par une population. Et les perceptions ont à leur tour des conséquences énormes sur ce qui peut être nécessaire pour gérer ces risques.

Un aspect souvent oublié mais crucial de la gestion des risques est ce que Leiss et Chociolko (1994) appellent la « gestion de la perception des risques ». La manière dont un risque est caractérisé, puis géré, est cruciale dans la manière dont il est perçu et toléré par le public. Par conséquent, le défaut de prendre en

considération les facteurs connus pour influencer sur les attitudes du public à l'égard d'un risque peuvent miner ce qui, d'un point de vue scientifique, semble être une manière raisonnable de le gérer.

Dans le contexte des approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (IATA), la gestion des risques requiert de prendre en considération non seulement les données quantitatives de toxicité — ainsi que les incertitudes inhérentes abordées au chapitre 2 —, mais aussi la perception que le public a des risques potentiels liés aux modifications du cadre réglementaire. Les experts ont tendance à aborder les risques et la sécurité sous les aspects qui peuvent être évalués scientifiquement (p. ex. l'ampleur du danger, les probabilités d'exposition à ce danger, ainsi que le bilan des risques en rapport avec d'autres risques et avantages mesurables). Par contre, la plupart des non-experts — et même les experts dans le contexte de leur vie quotidienne — prennent en considération bien plus que ces simples facteurs quantitatifs lorsqu'ils évaluent *l'acceptabilité* d'un risque. La perception du public peut être affectée par de nombreux facteurs. Par conséquent, l'acceptabilité d'un risque est loin d'être liée à sa seule magnitude et dépend d'un ensemble complexe d'autres facteurs, en grande partie qualitatifs (Krimsky et Golding, 1992).

Ce ne sont pas toutes les personnes qui craignent intrinsèquement les risques. En effet, bien des gens s'adonnent volontairement à des activités à haut risque (p. ex. le tabagisme et les sports extrêmes). La décision de participer à ces activités requiert un jugement personnel qui compare les avantages perçus et les risques potentiels. L'évaluation rationnelle des probabilités et les calculs mathématiques ne font habituellement pas partie de ce processus. De fait, pour bien des gens, il est concevable que, en plus des autres avantages perçus, le risque de se faire du mal soit lui-même considéré comme positif. Cela ne signifie pas que le mal potentiel soit bien en soi (ce serait une contradiction dans les termes), mais que le risque de se faire du mal (ce qui n'est pas la même chose que le mal lui-même) est intrinsèquement mêlé aux avantages (Kasperson, 1983). Cela pourrait expliquer pourquoi les risques volontairement assumés que présentent les « sports extrêmes » attirent certaines personnes.

5.1.1 Facteurs critiques qui influent sur la perception d'un risque acceptable

Covello (1983, 1992) a trouvé près de 50 facteurs qui influent sur la perception de l'acceptabilité d'un risque. Les facteurs qui influent sur la perception des risques liés aux substances chimiques sont résumés dans l'encadré 5.1 et seront abordés plus en détail dans les prochains paragraphes.

Encadré 5.1

Résumé des principaux facteurs qui influent sur la perception par le public de l'acceptabilité des risques chimiques

- La répartition des risques et des avantages est plus importante que le bilan des risques et des avantages.
- Les risques que l'on connaît mal sont moins acceptables que ceux qui nous sont familiers.
- Les dangers qui suscitent la terreur sont perçus plus négativement, même si le niveau de risque est faible.
- Les risques assumés volontairement sont plus acceptables que les risques imposés.
- Les risques que les gens ont l'impression de maîtriser sont plus acceptables que les autres.
- Les risques qui découlent de gestes contraires à l'éthique sont perçus négativement.
- Les risques d'origine humaine sont généralement moins tolérables que les risques « naturels ».
- Les risques relatifs ont plus d'importance que les risques absolus.
- La confiance envers ceux qui gèrent les risques est cruciale.

La répartition des risques et des avantages est-elle plus importante que le bilan des risques et des avantages?

L'approche risques-avantages de détermination de l'acceptabilité des risques consiste à comparer, d'une part, les risques évalués et, d'autre part, les avantages escomptés ou les autres risques qui pourraient être diminués. Si les avantages ou les autres risques ont une magnitude supérieure à celle des risques à l'étude, alors, d'un point de vue purement quantitatif, les risques en question peuvent sembler acceptables. Cette approche est particulièrement attrayante dans une gestion des risques fondée sur la science, pour les raisons suivantes : elle propose un algorithme quantitatif pour déterminer l'acceptabilité des risques; elle a l'apparence de l'objectivité scientifique; elle offre un fondement indépendant des valeurs individuelles dans le cadre d'une politique publique sur les risques et la sécurité; elle aide à éviter les jugements de valeur subjectifs et émotifs qui influent sur les perceptions publiques des risques. De plus, cette approche s'accorde bien avec les modèles dominants de la prise de décisions économiques, qui mettent l'accent d'une manière similaire sur les coûts et avantages. Cette adhésion à des normes de risques et avantages explique la tendance de nombreux experts à écarter les perceptions des risques et de la sécurité de la part du public non expert, celles-ci étant jugées trop subjectives pour pouvoir entrer en ligne de compte dans la prise de décisions.

De nombreux théoriciens des valeurs ont fait remarquer que cet algorithme est tout à fait raisonnable lorsque la partie qui bénéficie des avantages escomptés est également celle qui assume les risques, comme c'est généralement le cas dans l'évaluation de risques financiers ou dans le calcul de risques actuariels. Par contre, cette approche n'est ni raisonnable ni appropriée d'un point de vue éthique si toutes les parties impliquées ne sont pas les mêmes (voir p. ex. Rescher, 1983; Shrader-Frechette, 1991). Essentiellement, cela signifie qu'une personne qui assume les risques d'une activité, mais qui n'en tire aucun avantage, percevra ces risques d'une manière très différente d'une autre personne qui assume les mêmes risques mais qui en tire aussi les avantages.

La gestion des risques traite presque toujours des cas où les avantages et les risques ne sont pas également répartis entre les mêmes parties. Il est rare que ceux qui pourraient être les plus exposés aux risques de dommages dus à un produit soient, ou croient être, les bénéficiaires de ce produit. L'argument voulant que les avantages d'un produit dépassent les risques qu'il présente est donc rarement convaincant. Lorsque certains produits présentent des risques pour des personnes ou groupes vulnérables (p. ex. les nourrissons, les personnes âgées, les femmes enceintes, etc.) ou pour des groupes qui perçoivent peu d'avantages résultant du produit, il n'est pas surprenant que ces groupes (et ceux qui les représentent) considèrent comme inacceptables les risques liés à ce produit, même s'ils sont minimes. Un raisonnement risques-avantages qui ne tient pas compte de leur répartition est donc peu susceptible d'être accepté.

Le risque est-il familier, non familier ou incertain?

La plupart des gens sont davantage prêts à accepter les risques qu'ils connaissent que ceux qui ne leur sont pas familiers. On considère habituellement que cela fait partie de la propension plus générale de l'être humain à avoir peur de l'inconnu. Le paradoxe d'Ellsberg illustre le fait que les gens évitent les situations ambiguës où elles doivent elles-mêmes faire l'estimation du risque (Ellsberg, 1961). Le facteur de non-familiarité est très présent dans les effets de l'incertitude scientifique sur les attitudes du public à l'égard du risque (Tacke, 1999). Cela explique en partie la demande d'une approche dite « de précaution » de l'évaluation des risques qui, même s'ils sont jugés faibles, sont souvent évalués à l'aide de connaissances très incertaines.

Le danger est-il terrifiant?

Les recherches sur la perception des risques montrent que certains dangers semblent particulièrement terrifiants, même lorsque les risques correspondants sont faibles (Slovic *et al.*, 1982). Par exemple, pour la plupart des gens, le risque de maladie ou de mort n'est pas en soi aussi important que le *type* de maladie ou la *manière*

de mourir. La mort par cancer est beaucoup plus terrifiante que la mort dans un accident de la route ou à cause d'une pneumonie. Ces facteurs ne s'expliquent pas toujours par la probabilité du danger ou même par la magnitude des dommages mesurables (p. ex. la douleur) (Lichtenstein *et al.*, 1978; Slovic *et al.*, 2002).

Les risques sont-ils volontaires ou involontaires?

Les risques assumés volontairement sont en général plus acceptables que les risques perçus comme imposés. De plus, selon des recherches, l'évaluation des risques dépend de la manière dont les choix sont présentés (Tversky et Kahneman, 1981). Ce sentiment reflète une valeur morale selon laquelle personne n'a le droit d'imposer un danger à d'autres sans leur consentement, peu importe l'ampleur du danger. Pour cette raison, les risques considérés comme imposés sans consentement ne seront probablement pas jugés acceptables, même s'ils sont très faibles.

Les risques peuvent-ils être maîtrisés?

Pour des raisons étroitement apparentées au facteur de non-familiarité mentionné plus haut, moins les gens ont l'impression de maîtriser les risques, moins ils sont prêts à les assumer. Cela explique en partie pourquoi des gens participent à des activités à haut risque, par exemple le transport en automobile : elles ont confiance en leur capacité à éviter les accidents. Un scénario de risque, peu importe que celui-ci soit faible, qui comporte une perte totale de maîtrise ou l'impossibilité d'y remédier, ou encore une catastrophe, sera probablement jugé inacceptable (Covello, 1983, 1992).

Les risques découlent-ils d'activités conformes à l'éthique ou contraires à l'éthique?

Des risques perçus comme découlant d'actions ou de motivations contraires à l'éthique seront probablement beaucoup moins acceptables. Le risque d'un dommage connu qui a été caché de manière contraire à l'éthique ou qui a fait l'objet d'une fausse représentation est moins acceptable pour cette seule raison (Brunk, 2004). Par exemple, la forte réaction du public au risque de variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) pendant la crise de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) au Royaume-Uni, combinée à l'opinion très répandue selon laquelle l'ESB était due au fait « non naturel » (et donc contraire à l'éthique) de nourrir des ruminants (végétariens) avec des protéines (animales) de ruminants, a entraîné dans toute l'Europe une demande de mesures coûteuses de diminution des risques — malgré la faible incidence de la variante de la MCJ chez l'être humain (BSE Inquiry, 2000; Leiss et Powell, 2004). Cette réaction a été en outre exacerbée par la perception que le gouvernement avait négligé de fournir aux consommateurs l'information liée à leurs préoccupations (Frewer, 1999) et de

présenter l'information sur les risques dans un contexte de crise après une période de suffisance perçue à propos des conséquences possibles de l'ESB pour la santé humaine (Frewer et Salter, 2002).

Les risques résultent-ils de l'activité humaine ou de processus « naturels » ?

Les gens semblent moins bien accepter les risques qui résultent de l'activité ou de décisions humaines que ceux perçus comme résultant des forces de la nature (de nombreux auteurs ont abordé ce concept, mais Starr (1969) présente l'une des premières discussions de ce phénomène). Autrement dit, les gens acceptent mieux les actes de « Mère Nature » que ceux de leurs semblables. Cela peut venir du fait qu'ils croient avoir un devoir moral de demander à leurs semblables de ne pas leur faire du mal, mais qu'ils ne peuvent pas exiger une telle chose d'un être tout-puissant, ou du fait qu'ils reconnaissent leur incapacité à contrer une telle force.

Ce facteur peut contribuer à expliquer pourquoi l'argument courant en faveur de l'acceptabilité des risques — à savoir que des risques qui ne sont pas supérieurs aux « risques de fond » naturels devraient être acceptables — est souvent non convaincant. Pour la plupart des gens, le problème le plus fondamental vient des effets de l'activité humaine sur les risques globaux présents dans l'environnement. Les gens savent que la vie comporte nécessairement des dangers, mais ils ne veulent pas que ces dangers soient dus aux actes irresponsables de leurs semblables.

Quelle est l'importance des risques relatifs, des risques absolus et des seuils de référence ?

En matière de risques, la plupart des gens tendent à être moins préoccupés par le niveau « absolu » d'un risque donné (p. ex. le risque de cancer dû à un composé chimique) que par la manière dont l'introduction de ce risque, aussi faible soit-il, dans leur environnement modifie leur exposition au risque. Autrement dit, la question la plus importante pour eux est de savoir si l'ajout d'un nouveau produit ou d'une nouvelle activité augmente les risques qu'ils courent par rapport à ce à quoi ils étaient habitués ou à ce qu'ils en étaient venus à accepter. En effet, des recherches ont montré que la plupart des gens établissent un niveau de risque qu'ils jugent acceptable, ou même préférable, et qu'ils compensent toute mesure qui a pour effet de diminuer le risque sous ce niveau ou de l'accroître au-delà de ce niveau. Wilde (1998) a appelé cela l'« homéostasie des risques ». Les personnes qui craignent les risques essaient de maintenir un seuil de risque beaucoup plus bas que celles qui ont tendance à prendre des risques.

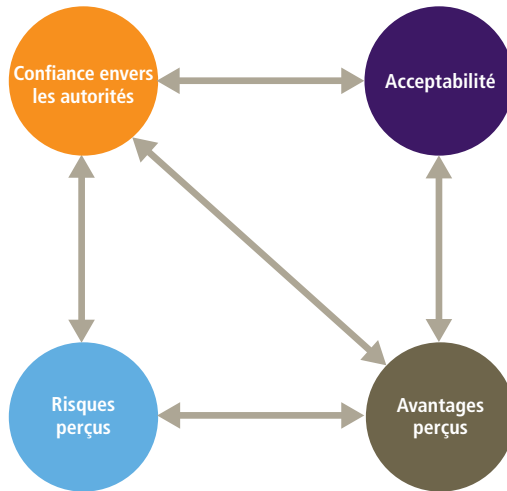
Ce facteur explique en bonne partie le rôle très important des seuils de référence dans la perception des risques acceptables. Les gens ont tendance à évaluer l'acceptabilité d'un changement perçu des risques auxquels ils sont exposés en

se rapportant à un seuil de référence qui représente le niveau de risque total auquel ils sont habitués ou qu'ils jugent acceptable par rapport à leur seuil de tolérance personnel.

Les experts des risques observent que le grand public demande souvent un risque nul, et que cette demande est irrationnelle étant donné qu'un risque nul est impossible (Grove-White *et al.*, 2000; Marchant, 2001; Marris, 2001). Cependant, ce qui apparaît aux yeux des experts des risques comme une exigence de risque nul dans l'opposition populaire aux nouvelles technologies s'avère souvent, après un examen attentif, un désir d'avoir un niveau de risque qui ne dépasse pas le seuil de référence jugé acceptable par le public.

Les gestionnaires des risques sont-ils dignes de confiance?

De tous les facteurs qui influent sur la perception par le public de l'acceptabilité des risques, l'un des plus importants est la confiance qu'il a envers les gestionnaires des risques (ou le régime de gestion des risques) (Bronfman *et al.*, 2009; Siegrist *et al.*, 2000).



(Reproduit et traduit de *Safety Science*, avec les autorisations requises)*

Figure 5.1

Le jugement du public à propos des risques dépend de quatre variables centrales.

*Reproduit et traduit de Bronfman, N.C., E.L. Vázquez et G. Dorantes, « An empirical study for the direct and indirect links between trust in regulatory institutions and acceptability of hazards », *Safety Science*, vol. 47, n° 5, 2009, p. 686-692, avec l'autorisation d'Elsevier

Le public a souvent une capacité limitée à évaluer et à maîtriser les risques liés aux nouvelles technologies. Il doit plutôt se fier à des experts en la matière. De fait, notamment dans les domaines scientifiquement complexes, le public a un certain respect envers les experts et les autorités scientifiques, même dans le cas de sujets controversés (Brossard et Nisbet, 2006). Comme on l'a évoqué plus haut, les risques qui reposent sur des évaluations dignes de confiance sont souvent plus acceptables que ceux pour lesquels il y a une incertitude importante.

La volonté du public d'accepter des risques dépend de son degré de confiance envers les experts (évaluateurs et gestionnaires) des risques et sur leur évaluation des risques. De nombreux facteurs favorisent cette confiance, mais l'un des plus importants est la conviction que les gestionnaires des risques comprennent et partagent les préoccupations et les valeurs de ceux qui se fient à eux (Siegrist *et al.*, 2000). La confiance envers les experts des risques peut s'éroder de bien des manières. La plus évidente survient lorsque les assurances données par les experts qu'il n'y aura pas de conséquences néfastes sont contredites par les faits. Cela se produit aussi lorsque les raisons d'accepter les risques mises de l'avant par les experts ne reflètent pas les valeurs et les préoccupations du public.

Lorsque la confiance envers les experts est grande, l'acceptabilité des risques tend à être élevée. Lorsque cette confiance s'érode, la volonté d'accepter les risques peut diminuer elle aussi, et bien que les experts prétendent que les risques sont insignifiants, cette prétention elle-même n'est pas crédible (Brunk, 2004). La confiance envers les experts est donc fragile : un seul événement fâcheux auparavant qualifié de « hautement improbable » peut miner leur crédibilité. Il y a de nombreux cas où l'échec perçu de la gestion des risques pour la santé ou l'environnement par les autorités réglementaires ont changé radicalement la volonté du public d'accepter des niveaux de risque relativement faibles. Mentionnons par exemple la perte de confiance du public envers les autorités britanniques après une suite de crises de santé agricole qu'elles n'avaient pas su prévoir ou gérer (p. ex. les éclosions de fièvre aphteuse et d'ESB). Ce cas est souvent cité comme contribuant fortement à la perception du public que le faible risque de variante de MCJ demeure inacceptable (Lanska, 1998).

5.1.2 L'importance de la perception des risques

Même s'il y a un consensus général autour des facteurs décrits ci-dessus, on ne s'entend pas sur le fait de savoir si ces facteurs sont des éléments « irrationnels » de la perception des risques, qui amènent les gens à poser des jugements injustifiés sur le degré ou l'acceptabilité des risques, ou s'ils découlent de prémisses inévitables et souvent raisonnables des jugements concernant les risques et la sécurité (Douglas et Wildavsky, 1982; Gardner, 2008; Shrader-Frechette, 1991; Wynne, 1987). Il n'en

demeure pas moins que, rationnelle ou non, c'est la perception qui détermine ce qui est acceptable. Les organismes publics qui ont le mandat de réglementer et d'approuver des produits chimiques doivent donc accorder beaucoup de poids aux perceptions. Un organisme de réglementation qui ne tient pas compte de cela dans ses procédures et ses normes s'expose à des difficultés politiques. En effet, une opinion répandue selon laquelle la santé humaine ou l'environnement ne sont pas adéquatement protégés minerait la confiance du public. Si les décisions de réglementation sont présentées comme fondées sur la science, la confiance du public envers la science pourrait alors également en souffrir.

5.2 CONSÉQUENCES EN CE QUI CONCERNE L'ADOPTION D'OUTILS D'IATA POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES LIÉS AUX PESTICIDES

Le comité avait reçu le mandat d'étudier les conséquences possibles de tout changement sur la perception et la confiance du public envers l'évaluation et la gestion des risques liés aux pesticides. Le comité a considéré les aspects des risques liés aux pesticides chimiques qui font intervenir les facteurs de perception abordés dans la section précédente. Il a aussi examiné comment une modification quelconque du régime de réglementation — telle que la mise en œuvre d'outils d'IATA évalués plus haut — pourrait le cas échéant affecter ces perceptions.

L'utilisation de pesticides chimiques est une source d'intense préoccupation pour certains secteurs de la population canadienne (CMFO, 2004), comme en témoignent les nombreuses interdictions locales de l'utilisation de pesticides chimiques à des fins cosmétiques (voir l'encadré 2.1). On peut s'attendre à ce que les groupes d'intérêt et de pression qui connaissent la réglementation des pesticides chimiques et qui s'intéressent à ces questions suivent de près toute proposition de modification du cadre réglementaire actuel.

Il est en outre important de noter que les opinions potentiellement contradictoires défendues par le public et les experts devraient être considérées comme également légitimes. Étant donné les valeurs fondamentalement différentes sur lesquelles se fondent ces opinions, il sera presque impossible d'éliminer cette division. Il est donc important de garder à l'esprit que le défaut de bien communiquer la valeur et le but de toute modification du régime réglementaire pourrait se traduire par un vide d'information. Ce vide sera rapidement comblé par des messages de groupes de pression communiquant aux collectivités qu'ils représentent leur propre interprétation des conséquences des changements pour la sécurité du public (Leiss et Powell, 2004). Par conséquent, la manière dont les outils d'IATA sont utilisés, et les modifications qu'ils entraînent pour le régime de gestion des

risques, doivent faire l'objet d'une réflexion attentive portant notamment sur la manière dont elles seront interprétées par le public et sur les conséquences possibles sur la perception par le public des risques liés aux pesticides chimiques.

5.2.1 Bref rappel de l'évaluation des outils d'IATA par le comité

Comme on l'a mentionné dans les chapitres précédents, les problèmes inhérents aux méthodes actuelles sont 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. Le comité est d'avis que l'adoption de nouvelles approches des tests réglementaires de toxicité peut éliminer certaines des limites de l'approche actuelle et améliorer de manière significative l'évaluation et la gestion des risques liés aux composés chimiques d'une manière profitable pour la sécurité humaine et environnementale, tout en préservant les intérêts des diverses parties prenantes.

Les IATA visent à intégrer toutes les données utiles pour éclairer une évaluation des risques à l'aide d'une hiérarchie de tests (voir la figure 4.1). Elles font appel à de nouveaux outils grâce auxquels la toxicologie consiste moins à décrire *ce qui* se passe, mais plutôt *comment* cela se passe, ce qui pourrait contribuer à diminuer les incertitudes inhérentes aux méthodes actuelles.

Au chapitre 4, on a décrit comment des outils d'IATA *in silicio* sont déjà largement utilisés pour appuyer des décisions de priorisation des produits chimiques sur lesquels on a peu de données. Le comité prévoit que des tests *in vitro* de criblage à haut débit (HTS) seront bientôt adoptés pour faciliter la production rapide de données primaires à propos de ces produits chimiques, ce qui permettra au système de réglementation de mieux protéger la santé humaine et l'environnement.

À l'heure actuelle, il n'y a aucun jeu complet de méthodes de remplacement de l'ensemble des tests traditionnels pour les produits chimiques sur lesquels il y a beaucoup de données. Le comité prévoit toutefois que de nouvelles méthodes d'évaluation de points limites de toxicité aiguë et d'effets locaux critiques pourraient être utilisées à des fins de réglementation dans un avenir très rapproché. Avec l'évolution de la science, le comité prévoit aussi qu'il sera de plus en plus faisable d'enrichir les procédures existantes. À long terme (plus de 10 ans), avec la mise au point et le perfectionnement de nouveaux outils, le comité prévoit que l'on verra une évaluation préalable de toutes les substances, afin de concentrer les ressources de test sur les points limites et les produits chimiques préoccupants.

5.2.2 Profil des risques liés aux pesticides chimiques et de la gestion des risques

Les aspects résumés à la section 5.1 de la perception par le public sont utiles pour prédire les effets de l'adoption d'IATA sur la perception du public. Ils permettent de déterminer les types de mise en œuvre qui susciteront probablement diverses préoccupations et réactions. Pour cela, il est utile de comprendre le « profil » général des risques liés aux pesticides chimiques et de leur gestion. Il est ensuite plus facile de voir comment diverses modifications apportées au système d'évaluation et de gestion des risques pourraient influencer les perceptions du public.

La répartition des risques et des avantages liés aux produits chimiques

Les risques et les avantages associés à un produit, même aussi strictement réglementé qu'un pesticide, ne sont pas répartis également entre les divers groupes de la population et l'environnement. Pour cette raison, une question cruciale en matière d'acceptabilité des risques est de savoir qui profite des avantages et qui assume les risques. Comme on l'a mentionné à la section 5.1, peu de gens sont prêts à accepter des risques (même minimes) qui leur sont imposés pour le bénéfice d'autres personnes ou groupes.

Le cas des pesticides chimiques est complexe à cet égard, parce que ces produits sont largement utilisés à des fins agricoles, récréatives publiques et résidentielles privées. Beaucoup de gens pourraient donc considérer avec raison qu'ils profitent directement ou indirectement de ces produits. De nombreux propriétaires fonciers utilisent régulièrement des pesticides pour les pelouses, les jardins et les plantes d'intérieur. Mais il semble néanmoins y avoir dans l'esprit du public un déplacement de l'équation risques-avantages, sous l'impulsion d'une conscience environnementale accrue. En effet, de plus en plus de gens considèrent qu'ils (et en particulier leurs enfants) assument les risques (quels qu'ils puissent être) de l'utilisation de pesticides sans en tirer d'avantages significatifs. Ce déplacement dans la perception de l'équation risques-avantages a probablement joué un rôle important dans l'interdiction récente de la vente de pesticides à usage résidentiel en Ontario et au Québec (voir le chapitre 2).

Lorsque l'on évalue l'acceptabilité perçue des IATA pour la réglementation des pesticides, il est crucial de se demander à qui l'adoption d'une telle approche profite vraiment. Les défenseurs de la santé publique et de l'environnement voudront savoir quels sont les avantages de cette approche et qui va en bénéficier. Par exemple :

- Qui seraient les principaux bénéficiaires si des outils d'IATA étaient adoptés pour accélérer et rendre plus efficace le processus d'homologation? Serait-ce le public, à cause de la simplification de l'homologation de nouveaux produits plus sûrs? Ou serait-ce l'industrie, qui aurait accès au marché plus rapidement?

- Si des outils d'IATA servaient à détecter des « faux positifs » d'effets nocifs chez des animaux de laboratoire et à justifier sur le plan scientifique l'approbation de pesticides chimiques auparavant exclus, des critiques pourraient interpréter cela comme de la manipulation d'incertitudes scientifiques au profit de l'industrie et aux dépens de la sécurité du public.
- Si des outils d'IATA permettaient de combler les lacunes actuelles d'information sur des produits chimiques et de justifier l'exclusion de pesticides commercialisés auparavant, cela donnerait un argument contre la critique ci-dessus, le nouveau système réduisant de manière significative le nombre de « faux négatifs » dans les décisions d'homologation. La sécurité du public aurait alors plus de poids par rapport aux bénéfices de l'industrie.
- Si l'on pouvait démontrer que la mise en œuvre d'outils d'IATA permet d'identifier davantage de pesticides chimiques dangereux et de réaffecter les ressources limitées du gouvernement aux produits prioritaires, cela serait un bon argument du point de vue d'une meilleure sécurité et des avantages pour le public.

Si l'on néglige d'aborder ces questions, le public pourrait moins bien accepter toute nouvelle approche des tests. Il faudrait alors convaincre les critiques que ces modifications de la réglementation n'auraient pas pour effet de changer la répartition des risques et des avantages de manière à augmenter les risques pour les uns au profit des autres.

L'inconnu et l'incertitude dans les tests de toxicité de produits chimiques

Même si les pesticides chimiques font partie de la vie des Canadiens depuis un demi-siècle, leur utilisation est de plus en plus controversée. Une bonne part de cette controverse vient d'une sensibilisation croissante à propos des incertitudes inhérentes au processus d'évaluation scientifique. Les intervenants quels qu'ils soient reconnaissent l'existence de ces incertitudes et les critiquent. Cela peut expliquer pourquoi le public attribue aux risques chimiques une cote plus élevée que la plupart des experts (Kraus *et al.*, 1992; Krewski *et al.*, 2008; Slovic *et al.*, 1995). Un grand nombre des livres, articles et reportages qui alimentent l'inquiétude du public sur les effets possibles des résidus de produits chimiques dans les aliments et l'environnement font souvent état des incertitudes de la science sur laquelle s'appuie la réglementation de ces produits¹³⁷.

137 Voir par exemple l'ouvrage *Vilain petit canard*, version française de *Slow Death by Rubber Duck* (Smith et Lourie, 2009).

L'adoption d'outils d'IATA permettrait de mieux comprendre les mécanismes de toxicité pour l'être humain et de diminuer ainsi l'incertitude à ce chapitre. Ces outils introduisent toutefois un nouvel ensemble d'incertitudes (voir le chapitre 3). Il sera important de faire comprendre clairement que les approches actuelles traitent en général les incertitudes en ajoutant des marges de sécurité très conservatrices. Celles-ci introduisent de grandes précautions dans le traitement des incertitudes endémiques. Le comité croit qu'avec la mise en œuvre de nouveaux outils d'IATA, les organismes de réglementation auront à aborder l'importante question de savoir si ces outils diminuent les incertitudes dans une mesure qui justifierait l'emploi de marges de sécurité moins conservatrices. Certaines parties prenantes se poseront la même question. Il faudra bien démontrer la fiabilité scientifique accrue des nouveaux outils. Si les changements sont perçus comme sacrifiant la rigueur scientifique et le principe de précaution au profit d'une plus grande efficacité économique et réglementaire, il pourrait facilement en résulter une moins grande confiance envers le système de réglementation des pesticides chimiques de la part de portions importantes du public.

L'inconnu et l'incertitude sont au centre des discussions à propos du principe de précaution. Ce principe est souvent utilisé comme règle (ou ensemble de règles) de traitement des incertitudes en science. Il suffit d'observer que, plus la perception d'une incertitude entourant les risques de n'importe quelle technologie est grande, plus la demande de précaution est forte, du moins de la part de ceux qui ont l'impression de surtout assumer les risques. Ce problème a été abordé à la section précédente à propos de la manière dont le traitement des incertitudes peut être perçu comme une modification de la répartition des risques et des avantages dans la société.

Les effets du facteur de terreur à propos des produits chimiques

Au Canada, ainsi qu'en Amérique du Nord en général, le cancer est un archétype de maladie terrifiante (Beach *et al.*, 2005; Clarke et Everest, 2006; Dich *et al.*, 1997; Fife et Wright, 2000)¹³⁸. À cause du facteur de terreur élevé associé au cancer dans la société canadienne, tant l'industrie que les organismes de réglementation reconnaissent que le public demandera probablement des normes plus élevées de précaution dans la mise en œuvre d'outils nouveaux, en particulier de remplacement, pour l'évaluation des risques liés aux pesticides chimiques que pour bien d'autres

138 En juin 2008, le Partenariat canadien contre le cancer, organisme subventionné par le gouvernement, a lancé une étude (représentant des investissements totaux prévus de près de 200 millions de dollars canadiens) qui fera le suivi de 300 000 Canadiens pendant des décennies afin d'explorer comment la génétique, l'environnement, le mode de vie et les comportements contribuent à l'apparition du cancer : <http://www.partnershipagainstcancer.ca/>.

types de risques. La demande du public d'interdire les pesticides cosmétiques dans diverses provinces du Canada (voir le chapitre 2), malgré l'opinion scientifique prédominante selon laquelle ces risques sont généralement surestimés (voir p. ex. STATS, 2009), illustre bien la force de cette attitude à l'égard des risques de cancer. Voilà donc une autre raison pour laquelle il est important de mettre en œuvre ces outils d'une manière qui améliore et est perçue comme améliorant la capacité de reconnaître des risques pour la santé humaine. Cela illustre bien en outre comment l'existence d'un vide d'information peut engendrer crainte et suspicion chez ceux qui sont affectés par ces risques, ce qui a pour effet de renforcer les messages des groupes de défense. Cette notion sera explorée plus en détail à la section 5.3.

Le facteur éthique dans les tests de toxicité chimique

Afin de fournir des réponses complètes aux questions sur l'état des connaissances scientifiques à l'appui des IATA et sur l'état de leur mise en œuvre, le comité a volontairement mis l'accent sur le mérite scientifique plutôt que sur les bénéfices éthiques ou sociaux de l'adoption des IATA¹³⁹. Le comité reconnaît néanmoins l'importance de ces bénéfices, en partie parce que des conséquences socialement désirables contribuent à l'adoption et à l'acceptation de technologies et de méthodes scientifiques nouvelles.

Une question importante à propos de l'adoption des IATA est l'espoir que ces outils permettent de réduire de manière significative les tests sur des animaux. Cette question est importante en raison de la sensibilité éthique croissante, dans la société canadienne comme ailleurs, à l'égard de l'utilisation d'animaux dans le type de recherche qu'exige le système de tests *in vivo*. Les défenseurs du bien-être et des droits des animaux soulignent depuis longtemps les souffrances infligées aux animaux afin de diminuer les risques pour nous-mêmes. Ils mettent aussi en doute la fiabilité des connaissances ainsi obtenues (p. ex. Balls, 1994; Purchase, 1999). La plupart des recherches menées sur des animaux au Canada sont soumises à des comités d'examen éthiques de la recherche sur des animaux, ainsi qu'à des organismes tels que le Conseil canadien de protection des animaux (CCPA)¹⁴⁰. Le principe des 3R — réduire, remplacer, raffiner —, énoncé pour la première fois il y a plus de 50 ans par Russell et Burch (1959) à propos des tests sur des animaux en toxicologie réglementaire, est presque universellement

139 Les répercussions des méthodes de remplacement et *in vitro* de test de toxicité sur l'utilisation d'animaux ont fait l'objet d'autres études (Stephens, 2010).

140 Page d'accueil du Conseil canadien de protection des animaux : <http://www.ccac.ca>.

adopté. Par conséquent, si des changements de l'évaluation réglementaire des produits chimiques permettaient de diminuer la dépendance envers des tests de toxicité *in vivo*, ils auraient sans doute des effets positifs sur l'attitude du public envers le système de réglementation, et donc sur l'acceptabilité des risques liés aux produits homologués au Canada.

Comme on l'a mentionné plus haut, le comité prévoit qu'il faudra de nombreuses années pour adopter des approches de remplacement dans le cas des produits chimiques pour lesquels il existe beaucoup de données. Il est donc peu probable qu'une stratégie d'IATA entraîne à court terme une réduction significative des tests sur des animaux. Une communication exacte sera donc essentielle afin d'éviter des attentes irréalistes. La clarté et la cohérence du message décrivant les bénéfices prévus des nouveaux outils réglementaires constitueront des facteurs cruciaux de succès dans l'acceptation des IATA.

L'importance cruciale des seuils de référence dans l'approche actuelle

Au Canada comme ailleurs, les seuils de référence actuels des risques associés aux pesticides chimiques correspondent aux niveaux perçus des risques jugés acceptables dans le système de test actuel. Comme on l'a mentionné au chapitre 2, en dépit des limites de l'approche actuelle des tests réglementaires des produits chimiques en général, les opinions à propos du système actuel ne sont pas unanimes, tant chez les experts des risques que dans le grand public. Même s'il y a des inquiétudes à propos de la capacité du système actuel de protéger adéquatement la santé humaine et l'environnement, il y a aussi des opinions contraires selon lesquelles le système pourrait être trop conservateur (FDA, 2004).

Quoi qu'il en soit, du point de vue de l'acceptabilité des risques, le système actuel constitue la référence au regard de laquelle tout nouveau régime de gestion des risques sera jugé. Tout changement perçu comme augmentant l'incertitude ou diminuant le niveau de protection de la santé ou de l'environnement soulèvera probablement des préoccupations palpables au sein du public. Par contre, tout changement réduisant de manière convaincante l'incertitude et augmentant la détection de risques significatifs pourrait accroître (ou du moins ne pas diminuer) la confiance envers la gestion des risques chimiques.

Les seuils de référence et le besoin d'un profil de perception

Si nous connaissons la perception des seuils de référence des risques liés aux pesticides, nous aurions des outils précieux pour prédire les répercussions possibles des IATA sur la confiance du public envers le système de réglementation. La définition de ce « profil de perception » dans le cas des pesticides est une tâche difficile parce que ceux-ci sont utilisés dans beaucoup de contextes différents, dont certains peuvent être plus visibles que d'autres (p. ex. utilisation agricole, contrôle de parasites, contexte résidentiel). Les parties prenantes auront des points de vue différents sur l'acceptabilité, la sécurité et les risques liés à l'utilisation de pesticides dans ces divers contextes.

Les études qui évaluent les perceptions de diverses parties prenantes sont essentielles pour connaître les éléments de préoccupation et élaborer des stratégies pour y répondre. Le Canada est un grand pays, à la population géographiquement dispersée, ce qui rend difficile la collecte de données fiables et représentatives sur les seuils de référence. Même si aucune étude approfondie à la grandeur du Canada sur la perception par le public de la réglementation des risques liés aux pesticides n'est disponible, Santé Canada a effectué certains travaux préliminaires dans ce domaine (voir l'encadré 5.2). Cet exemple met en évidence l'une des principales difficultés de l'évaluation des risques, à savoir le besoin de fournir une évaluation transparente de l'incertitude inhérente, tout en reconnaissant le désir du public d'obtenir des énoncés clairs de la part des autorités réglementaires. On peut toutefois exposer de façon claire la nature et les degrés d'incertitude, ce qui est généralement une approche digne de confiance car elle communique plus de certitude que ce que permet l'état de la science.

Encadré 5.2

ÉTUDE DE CAS : Établissement de seuils de référence pour la perception par le public des risques liés aux pesticides

En mars 2007, l'Unité de la recherche sur l'opinion publique et de l'évaluation de Santé Canada a publié les conclusions de 12 séances de groupes témoins qui avaient été menées pour le compte de l'ARLA (Strategic Counsel, 2007).

Cette étude avait pour objectifs :

- de mesurer l'efficacité et l'exhaustivité de messages communément transmis dans les communications publiques à propos des pesticides;
- de mesurer la lisibilité et l'efficacité d'étiquettes améliorées pour des pesticides à usage domestique et de catégorie commerciale.

suite à la page suivante

Encadré 5.2 (suite)

Des groupes témoins ont été réunis dans toutes les régions du Canada. Ils comprenaient des représentants de la population en général (quatre groupes), des guides d'opinion (quatre groupes) et des agriculteurs (quatre groupes). Certaines conclusions et constatations clés de cette étude sont présentées ci-dessous.

Perception de la réglementation des pesticides (population en général et guides d'opinion)

- En général, les participants ignoraient qui ou quel organisme exactement est responsable de la réglementation des pesticides (quelques-uns ont nommé l'ARLA, mais ils s'attendaient à ce qu'il y ait une entité qui se consacre aux pesticides).
- Santé Canada était généralement considérée comme très crédible, ses scientifiques étant jugés à la fois experts dans leur domaine et impartiaux dans leurs évaluations. Cependant, dans chaque groupe, certains ont remis en question l'intégrité du gouvernement dans la réglementation des entreprises. Ils étaient également sur leurs gardes à propos des assurances du gouvernement en matière de sécurité (une évaluation était considérée comme vraie si elle disait qu'un produit n'était pas sûr, mais comme partiellement vraie seulement si elle disait qu'un produit était sûr, à cause des normes gouvernementales sur l'acceptabilité des risques).
- Même si la plupart des participants disaient avoir confiance envers les intentions et l'intégrité de Santé Canada, ils avaient l'impression qu'un accès plus facile à l'information les rassurerait davantage.

Communications dans les médias (population en général et guides d'opinion)

- L'expertise de Santé Canada vient de ses scientifiques, qui sont considérés comme impartiaux, neutres et crédibles. Les références à la « science », à la « recherche » ou à une « évaluation des risques fondée sur la science » sont rassurantes.
- Une référence à l'agence chargée spécifiquement de la réglementation des pesticides (c.-à-d. l'ARLA) met en évidence l'existence d'un groupe de personnes qualifiées qui se consacrent à l'évaluation des risques et à la détermination de l'innocuité des pesticides destinés à une utilisation générale dans le public.
- Le fait de souligner la nature continuelle de la surveillance et des études sur lesquelles se fondent les évaluations des pesticides raviverait la confiance.
- Il est préférable d'employer des mots actifs et forts (p. ex. *déterminer*, *strict*, *complet*, *santé* et *sécurité*) ainsi que des phrases qui font autorité. Des termes qui donnent une orientation (p. ex. *utilisation acceptable*) peuvent être matière à interprétation, ce qui déplace la responsabilité de Santé Canada vers l'utilisateur et donne l'impression que Santé Canada ne veut pas prendre position.

suite à la page suivante

Encadré 5.2 (suite)

- L'emploi de l'expression *études disponibles* a parfois été interprété comme le fait que Santé Canada « choisissait » les données probantes qui lui convenaient.
- Les annonces de réévaluation de pesticides ont provoqué une certaine surprise. Plusieurs tenaient pour acquis que des normes modernes étaient appliquées de manière continue, c'est-à-dire que tous les produits disponibles sur le marché faisaient l'objet d'une vérification continue de conformité en fonction de l'information nouvelle et de l'évolution des normes.
- Le terme *réévaluation* n'est pas toujours perçu positivement parce qu'il donne à penser que la santé et la sécurité du public pourraient avoir été mis en danger. Ce point est important, étant donné l'accent qui est mis sur la réévaluation comme fonction clé à l'intérieur du mandat de réglementation. Par contre, le terme *surveillance continue* semble laisser une impression davantage positive, donnant à penser que les organismes de réglementation sont proactifs plutôt que réactifs.
- Même si la taille modeste de l'échantillon de population et la nature qualitative des données obtenues excluent une extrapolation directe à la population canadienne dans son ensemble, cet exercice illustre la valeur d'un engagement des parties prenantes comme moyen de comprendre les questions qui intéressent les diverses collectivités.

Quel serait l'effet de nouveaux outils d'IATA sur ces seuils de référence? Les connaissances scientifiques, méthodes et outils nouveaux (décrits au chapitre 3) et les répercussions de leur mise en œuvre dans la réglementation (décrites au chapitre 4) montrent un mouvement vers une meilleure fiabilité de la science qui soutient l'évaluation des risques et la prise de décisions en matière de réglementation.

Selon des recherches, le seuil actuel de référence des risques acceptables fait l'objet d'un degré de confiance assez élevé de la part des Canadiens envers le système actuel de réglementation et envers la science sur laquelle ce système est fondé (Krewski *et al.*, 2008; Slovic *et al.*, 1995). Le remplacement des tests actuels par d'autres incapables de fournir des données adéquates pour assurer la sécurité et la protection de la santé humaine et de l'environnement affaiblirait les seuils de références actuels. Cela amoindrirait considérablement la confiance du public envers la réglementation des risques chimiques. À l'opposé, l'utilisation de nouveaux outils pour diminuer les incertitudes, et donc augmenter le degré de protection au-delà des seuils actuels, pourrait même accroître la confiance du public envers les mécanismes de réglementation. Il faudrait toutefois que ces effets positifs soient effectivement communiqués aux parties prenantes et au public.

Confiance du public envers les gestionnaires des risques

Selon des données probantes, un système de réglementation auquel on a confiance peut augmenter l'acceptabilité de risques plus élevés et d'incertitudes plus grandes. Comme le font remarquer Bronfman *et al.* (2009), « la relation linéaire entre le risque perçu et l'acceptabilité est modulée par le degré de confiance sociale et les avantages perçus ». Pour les organismes de réglementation, cela signifie qu'il est important non seulement de gérer efficacement les risques qui préoccupent le public, mais aussi d'être *perçus* comme les gérant efficacement et dans l'intérêt du public. Cependant, l'équilibre entre les intérêts du grand public et ceux de parties prenantes données soulève souvent des controverses. L'établissement de la confiance est un long processus qui peut être facilement miné. Il vaut également la peine de noter qu'une érosion de la confiance du public peut avoir plusieurs causes, les plus manifestes étant l'intervention d'intérêts commerciaux et le défaut de combler un vide d'information. Étant donné la nature sensible de la question des pesticides (Coppin *et al.*, 2002), la confiance envers les experts semble elle aussi relativement fragile — tout comme dans le cas des biotechnologies en général (Krewski, 2005).

Un facteur particulièrement crucial de l'établissement et du maintien de la confiance du public envers le système de réglementation est la transparence du processus et des motifs des décisions prises. Par conséquent, les nouveaux outils de tests intégrés présentés dans ce rapport doivent être mis en œuvre d'une manière ouverte et transparente. Dans ce contexte-ci, cela signifie :

- communiquer d'une façon claire, aux parties prenantes et au public, les étapes à franchir pour intégrer les nouveaux outils dans le processus réglementaire d'évaluation des risques, ainsi que les motifs de ces étapes;
- inviter les parties prenantes et le public à une discussion ouverte de ces propositions, aborder leurs préoccupations, et intégrer leurs suggestions dans la structure et le fonctionnement du système.

Dans ces forums de discussion, il est crucial d'être ouvert et honnête à propos des incertitudes inhérentes aux outils scientifiques actuels et proposés, et d'expliquer clairement comment ces problèmes seront traités dans l'intérêt du public et des parties prenantes.

La communication avec les parties prenantes est d'une importance capitale pour éviter les manques d'information. En décembre 2010, dans le cadre du Programme des pesticides il y a eu un atelier sur l'utilisation de la science du XXI^e siècle et des stratégies de tests intégrés et d'évaluation. Cet atelier visait à élargir et à renforcer le dialogue entre les parties prenantes et à améliorer la compréhension commune

de ces nouveaux outils scientifiques et de la meilleure manière de les appliquer¹⁴¹. Parmi les divers points de vue exprimés lors de cet atelier, on a insisté sur le fait que les autorités réglementaires doivent élaborer un processus décisionnel fondé sur les nouveaux outils de la science et qu'il faut mettre en place un système afin d'évaluer la justesse et l'efficacité des décisions (Dellarco, communication personnelle).

5.3 COMMUNICATIONS DANS LE CONTEXTE DE LA GESTION DES RISQUES CHIMIQUES

Les communications publiques constituent une composante centrale de la gestion des risques et joueront un rôle majeur dans la réussite d'une nouvelle réglementation. Ce thème est récurrent dans un grand nombre des aspects de la gestion et de la perception des risques. Il est donc essentiel d'aborder certains des problèmes les plus manifestes de la communication scientifique.

On croit généralement que l'on peut corriger les « fausses perceptions » ou les inquiétudes à propos des risques ou d'une réglementation fondée sur la science en fournissant au public les connaissances scientifiques pertinentes. Cette idée repose sur la croyance qu'un public mieux informé et plus instruit sur le plan scientifique acceptera davantage les nouvelles technologies et sera moins préoccupé par les risques qui les accompagnent. Cette approche, appelée *modèle du déficit*, pose un certain nombre de problèmes. Le savoir peut sans doute jouer un rôle important dans les attitudes à propos de la science. Des études ont montré l'existence d'une corrélation entre une perception positive de la science et les connaissances à propos des faits scientifiques, et cette corrélation est stable peu importe les cultures et les domaines scientifiques (Allum *et al.*, 2008). Cependant, la relation entre la disponibilité de l'information et l'acceptation est loin d'être simple. Le seul fait d'expliquer les connaissances scientifiques pertinentes ne suffit pas nécessairement à augmenter le degré d'acceptation (Simon, 2010; Sjoberg, 2008; Sturgis et Allum, 2004).

Par exemple, si des personnes perdent confiance ou ont des réserves à propos d'une technologie ou d'une approche de réglementation, elles rechercheront de l'information confirmant leur opinion ou seront à tout le moins plus ouvertes à

141 Pour plus de détails sur cet atelier, voir la page <http://www.epa.gov/pesticides/ppdc/testing/index.html>.

une telle information (Bubela *et al.*, 2009). Les gens qui sont inquiets à propos des pesticides peuvent être attirés par les reportages qui confirment leur opinion préétablie. Le simple fait de diffuser de l'information sur les connaissances scientifiques pertinentes et les motifs d'une réforme de la réglementation, peu importe la solidité de cette information sur le plan scientifique, n'entraîne pas nécessairement une plus grande acceptation par le public. Le défaut de reconnaître cela et d'en mesurer l'importance peut se traduire par un vide d'information entre les parties prenantes (Leiss et Powell, 2004).

L'existence d'un vide d'information peut avoir des effets négatifs importants sur la confiance du public envers le processus de réglementation, parce que ce vide sera rapidement comblé par une information provenant d'autres sources. Ces sources risquent de ne pas être crédibles et peuvent reposer sur des données qui sont triées de manière sélective et faibles sur le plan scientifique. Néanmoins, en l'absence d'arguments scientifiques convaincants et crédibles, une telle information répond à un besoin. Certains groupes de pression (et les médias) peuvent formuler leurs arguments d'une manière convenant aux collectivités qu'ils représentent. Ils choisissent les données qui correspondent précisément à leur cause. L'omission de répondre aux affirmations scientifiquement discutables des médias et d'autres sources peut miner la crédibilité des organismes de réglementation, et donc diminuer de manière significative la confiance du public en leur capacité à protéger la santé humaine et l'environnement. Le meilleur exemple de cela vient probablement des interdictions récentes des pesticides à usage cosmétique partout au Canada (voir le chapitre 2). Le mouvement d'interdiction de la vente et de l'utilisation de pesticides cosmétiques dans de nombreuses collectivités canadiennes a été attribué en grande partie au travail de groupes de pression, dont les campagnes de communication efficaces ont contrasté avec le silence des organismes fédéraux de réglementation. Ce mouvement a été soutenu par les témoignages de médecins — dont la majorité n'ont pas de formation à l'interprétation de données toxicologiques ou épidémiologiques —, dont l'opinion était considérée par bien des gens comme la plus digne de confiance, plus crédible que celle des scientifiques (voir l'encadré 5.3) (Krewski *et al.*, 2006). Cela montre bien comment la source de l'information peut être aussi importante que l'information elle-même.

Encadré 5.3

ÉTUDE DE CAS : Le rôle des médecins conseils en santé publique dans l'interdiction des pesticides cosmétiques

Les médecins conseils en santé publique (aussi appelés médecins hygiénistes, notamment en Ontario) ont sans doute joué un rôle important dans l'introduction d'une législation interdisant l'utilisation non essentielle de pesticides à des fins cosmétiques en milieu urbain au Canada. Un excellent exemple est celui de la Dre Sheela Basrur, qui a été médecin hygiéniste à Toronto. Elle a notamment informé le Conseil de la santé de Toronto (TBH pour *Toronto Board of Health*) de la capacité des municipalités de réglementer l'usage extérieur non essentiel de pesticides, suite à l'expérience de la municipalité d'Hudson, au Québec (Basrur, 2002b). Par suite de cet avis, le TBH a demandé en 2001 à la Dre Basrur de rédiger un document de consultation publique et d'obtenir de nombreuses opinions sur la nature et la portée d'un éventuel règlement. Son rapport, intitulé *Playing it Safe: Healthy Choices about Lawn Care Pesticides* (Basrur, 2002a), a été préparé par des membres du Bureau de la promotion de la santé et de la protection de l'environnement, au Service de santé publique de Toronto, et publié par la Dre Basrur en avril 2002 après une première consultation publique menée à Toronto. Ce document visait entre autres à faciliter d'autres consultations publiques. Les auteurs affirmaient qu'il y avait dans la littérature scientifique suffisamment de rapports sur les effets nocifs potentiels de l'exposition à des pesticides pour justifier une diminution de l'exposition des enfants et d'autres personnes vulnérables aux pesticides chimiques. La publication de cette opinion par des professionnels municipaux de la santé a probablement eu une influence sur le résultat des consultations, dont plus des deux-tiers des participants étaient en faveur de restrictions d'utilisation des pesticides non essentiels. Le règlement de Toronto sur les pesticides (Code municipal 612) est entré en vigueur le 1^{er} avril 2004 et est demeuré en vigueur jusqu'à ce que la Province de l'Ontario légifère sur l'interdiction de l'utilisation de pesticides à des fins esthétiques. Le règlement 63/09 de l'Ontario est entré en vigueur le 22 avril 2009 (Gouvernement de l'Ontario, 2009).

Autre cas semblable, le Conseil de santé et le conseil municipal d'Ottawa ont demandé au médecin chef en santé publique de l'époque, le Dr Robert Cushman, une mise à jour à propos des effets des pesticides sur la santé. Dans cette mise à jour, terminée en août 2005 (Cushman, 2005), le Dr Cushman relevait ce qui était arrivé à Toronto et faisait une revue de la littérature scientifique sur les effets nocifs des pesticides, en soulignant les rapports faisant état de la sensibilité accrue des personnes ayant

suite à la page suivante

Encadré 5.3 (suite)

certain polymorphismes génétiques aux pesticides (Elbaz *et al.*, 2004; Infante-Rivard *et al.*, 1999). Il concluait dans son rapport que le principe de précaution et les données scientifiques probantes disponibles sur les effets nocifs de l'exposition aux pesticides justifiaient l'adoption d'un règlement interdisant l'utilisation de pesticides à des fins esthétiques à Ottawa (Cushman, 2005). Ce rapport a été présenté en octobre 2005 au Conseil municipal d'Ottawa par le Dr David Salisbury, nouveau médecin chef en santé publique, mais sans donner lieu à l'adoption immédiate d'un règlement. En juin 2007, l'un des conseillers de la ville d'Ottawa a demandé une mise à jour à propos de la littérature médicale sur les effets des pesticides. Le Dr Salisbury a remis au conseil municipal le 6 septembre 2007 son rapport, qui analysait les documents publiés entre 2005 et 2007 (Salisbury, 2007). Ses conclusions rejoignaient celles des Drs Basur et Cushman. Dans ses remarques finales, le Dr Salisbury a aussi mentionné la recommandation faite en 2007 par le juge Archie Campbell dans le rapport final de la Commission d'enquête sur l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), qui a entraîné la mort de 44 personnes en Ontario, dont 3 travailleurs de la santé. Le juge Campbell a fait remarquer que le principe de précaution n'avait pas été adéquatement appliqué lors de cette épidémie et a recommandé que ce principe soit appliqué dans l'ensemble du système de santé en Ontario.

Même si la ville d'Ottawa n'a jamais adopté son propre règlement interdisant l'utilisation de pesticides à des fins esthétiques, elle a approuvé l'initiative du Gouvernement de l'Ontario qui a interdit en mai 2008 la vente et l'utilisation de pesticides non essentiels. En résumé, on peut raisonnablement penser que les actions des Drs Cushman et Salisbury, médecins chefs en santé publique d'Ottawa, ont eu une influence sur ce résultat.

Une information exacte et équilibrée a donc une importance cruciale (Tyshenko *et al.*, 2008). Si le public estime que l'information est exacte et provient d'une source indépendante (et en particulier libre de toute influence commerciale), cela peut aider à bâtir la confiance, satisfaire aux normes éthiques de transparence et, avec le temps, aider à mieux accepter l'approche réglementaire (Krewski, 2005; Krewski *et al.*, 2008).

Il faut noter que la presse populaire joue un rôle important à cet égard. Le public obtient en grande partie son information sur les questions de science et de santé par les médias d'information, Internet et les médecins (Krewski *et al.*, 2006). Même s'il ne faut pas simplifier à outrance la relation entre les représentations des médias et la perception du public (la culture populaire reflète

et en même temps construit les perceptions du public), le rôle des médias dans la formation de l'opinion publique fait peu de doute (Bubela *et al.*, 2009; Clarke et Everest, 2006; Nisbet et Mooney, 2007). En effet, ils fournissent au public l'information pertinente et structurent le dialogue public (p. ex. en présentant un reportage comme un exemple de développement technologique positif ou négatif) (Marks *et al.*, 2007).

Quelle que soit l'exactitude scientifique de ces représentations, l'absence de réponse de la part des organismes de réglementation peut avoir des répercussions profondes sur le débat public et sur la mise en œuvre subséquente d'une politique de réglementation. La disponibilité d'une information exacte et équilibrée demeure donc d'une importance vitale.

La transparence est cruciale pour bâtir la confiance du public envers le système de réglementation. Le recours à tout nouvel outil doit faire l'objet d'explications aussi claires et précises que possible, et les méthodes employées pour traiter les changements en ce qui concerne la certitude et l'incertitude scientifiques doivent être bien comprises. De fait, au Canada et dans d'autres pays, les agences gouvernementales font face à des pressions croissantes en faveur d'un fonctionnement ouvert et transparent (voir l'encadré 5.4). Pour que les décisions de réglementation soient prises d'une manière ouverte et transparente (tout en respectant les renseignements commerciaux confidentiels contenus dans les demandes soumises à l'ARLA par l'industrie des pesticides), il est important que les données exigées pour l'homologation d'un nouveau produit soient clairement spécifiées, que les critères d'évaluation des risques employés pour l'étude de ces données soient explicites, et que les principes de gestion des risques qui guident les décisions quant à la réglementation des pesticides soient clairement formulés. Dans la mesure du possible, les données sur lesquelles s'appuie la réglementation des pesticides devraient être accessibles pour une réévaluation par les parties concernées¹⁴².

142 Sous réserve des restrictions juridiques relatives aux renseignements commerciaux confidentiels.

Encadré 5.4

L'avenir de l'ouverture et de la transparence dans la réglementation canadienne : une directive du Conseil du Trésor

Le Secrétariat du Conseil du Trésor du Canada a rédigé un document intitulé *Guidance on Risk Assessment for Public and Environmental Protection in Federal Departments and Agencies: Regulatory Proposals*, dans lequel l'ouverture et la transparence constituent un principe clé. Voici les lignes directrices du Conseil du Trésor aux ministères du gouvernement fédéral :

L'information sur les objectifs, les données probantes, le processus ainsi que sur les conclusions d'une évaluation des risques doit être mise à la disposition des partenaires gouvernementaux, des parties prenantes et du public concerné, sous réserve de contraintes valables liées à la confidentialité, à la propriété et à la sécurité de l'information. Les processus d'évaluation des risques qui viennent à l'appui d'importantes décisions publiques doivent inclure la consultation des parties prenantes et du public, en fonction de la nature des enjeux ainsi que du degré et de la portée de l'intérêt des parties prenantes. Idéalement, la communication des risques se poursuit pendant tout le processus. Pour assurer la transparence, il faut décrire le processus et les critères adoptés pour prendre en considération les intrants de la consultation. Le processus d'évaluation des risques doit favoriser l'ouverture et la transparence, mais à un degré généralement déterminé dans un cadre de gestion des risques.

Dans les politiques actuelles du gouvernement sur l'accès du public à l'information, on présume que toute l'information utilisée ou produite par le gouvernement dans ses décisions prises au nom du public doit être rendue publique, à moins qu'il y ait des motifs légitimes de la protéger. Par exemple, la protection de renseignements commerciaux confidentiels dans des marchés concurrentiels est jugée nécessaire pour le bon fonctionnement de l'économie et l'innovation. Dans le même ordre d'idées, les impératifs de la sécurité et de la défense nationales peuvent justifier un degré de confidentialité restreignant la transparence.

Les ministères doivent mettre en place des procédures qui assurent l'ouverture et la transparence tout en respectant le degré voulu de confidentialité. La transparence des données probantes et du processus aide les parties

suite à la page suivante

Encadré 5.4 (suite)

prenantes, et les Canadiens en général, à comprendre les motifs des décisions du gouvernement. Dans certains cas, l'application appropriée de règles de confidentialité est nécessaire afin de protéger l'information confidentielle ou liée à la sécurité du Canada et de ses citoyens.

Dans un contexte d'évaluation des risques, les critères de mesure de la transparence reposent sur les questions suivantes :

- L'information sur les objectifs, les données probantes, le processus et les conclusions de l'évaluation des risques a-t-elle été mise à la disposition des partenaires gouvernementaux, des parties prenantes et du public concerné?
- Les principales parties prenantes ont-elles été consultées sur l'évaluation des risques?
- Leurs points de vue et opinions ont-ils été rendus publics?
- Un groupe d'experts a-t-il été formé, ou des experts ont-ils été consultés pour l'évaluation des risques?
- Le processus et les critères adoptés pour prendre en considération les intrants de la consultation ont-ils été décrits?

5.4 RÉSUMÉ DU CHAPITRE

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'approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (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.

suite à la page suivante

RÉSUMÉ DU CHAPITRE (suite)

Même si le public ne comprend pas en profondeur les forces et les faiblesses du système actuel de gestion des risques chimiques au Canada, ce système constitue un point de référence par rapport auquel les modifications seront probablement évaluées par les parties prenantes concernées. 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 seront diminuées par la mise en œuvre de nouveaux outils d'IATA? Quelles incertitudes nouvelles seront 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? Cela entraînera-t-il un abaissement des normes de sécurité relatives à certains types de produits chimiques?

Le comité est d'avis que les nouveaux outils d'IATA 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.

Si les organismes canadiens de réglementation décident de mettre en œuvre des outils d'IATA, ils devront aussi adopter des stratégies de discussion efficaces permettant de prendre en considération les intérêts et les préoccupations des parties prenantes et du public.

Plus les changements seront mis en œuvre de manière transparente, leurs motifs bien communiqués, et le public inclus dans leur mise en place, plus la confiance du public envers ces changements sera grande. Pour cela, toute modification du système de réglementation devra s'accompagner d'un dialogue constant, sincère et transparent avec les parties prenantes, y compris le grand public.

6

Intégration de nouvelles technologies dans l'évaluation de la sécurité chimique

- **L'avenir : Évolution des IATA, du concept scientifique à l'application dans un contexte de réglementation**
- **Évolution des IATA : Intégration de la science et de la réglementation**

6 Intégration de nouvelles technologies dans l'évaluation de la sécurité chimique

Les ingrédients actifs des pesticides font partie des composés les plus sévèrement réglementés disponibles dans le commerce. L'évaluation toxicologique d'un ingrédient actif suit un protocole semblable à celui de l'évaluation préclinique de l'innocuité d'un médicament. Avant qu'un pesticide puisse être homologué pour être vendu ou utilisé au Canada, les données de ces tests servent à évaluer les risques potentiels pour la santé humaine et pour l'environnement. 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 exigeante 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.

Selon le comité, 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.

L'approche actuelle de détermination des dangers dans le cas des produits chimiques pour lesquels on dispose de beaucoup de données repose en grande partie sur des données tirées de l'observation de points limites apicaux au cours de tests effectués sur des animaux selon des protocoles normalisés. Ces tests ont été conçus pour minimiser les variations et fournir un jeu de données solide et complet sur lequel les décisions en matière de réglementation peuvent être fondées. Même si cette approche a répondu pendant plusieurs décennies aux besoins en matière d'évaluation des risques et qu'elle a permis, estime-t-on généralement, de protéger la santé, un grand nombre de ces tests n'ont pas sensiblement changé depuis leur introduction il y a plus de 30 ans. Cette manière de procéder est coûteuse en argent et en temps, et ne permet pas d'évaluer adéquatement les dangers potentiels du grand nombre de produits chimiques non caractérisés pour lesquels les données sont limitées ou inexistantes.

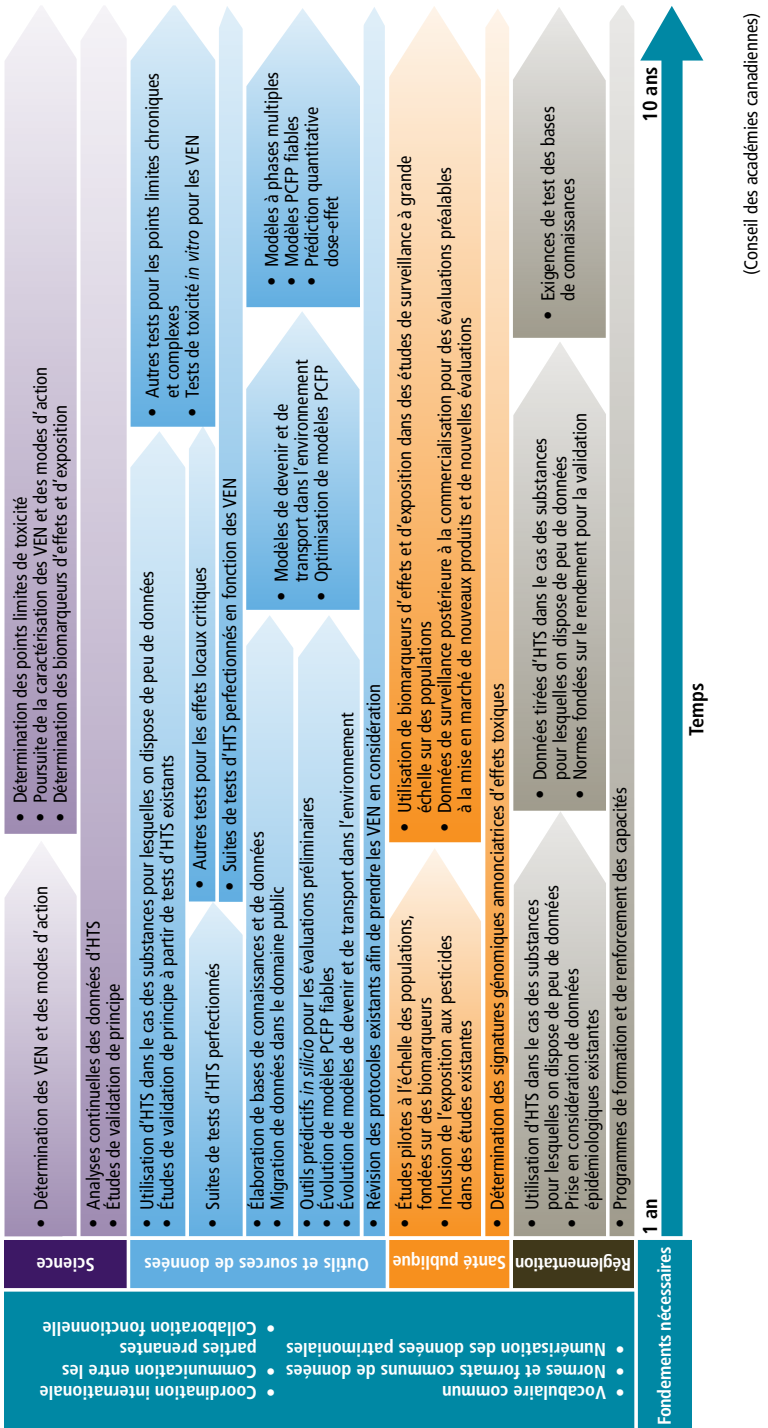
Les problèmes inhérents aux méthodes actuelles sont donc de deux ordres : combler le manque de données de toxicité concernant la grande majorité des produits chimiques industriels; reconnaître que les décisions de réglementation

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.

De nouvelles méthodes sont en cours de mise au point. Elles peuvent s'appliquer à un plus grand nombre de produits chimiques et donner de l'information sur les voies par lesquelles des effets nocifs peuvent survenir. La mise en œuvre de ces méthodes pourra aider à déterminer et à comprendre les mécanismes par lesquels des substances perturbent des processus biologiques clés et causent ainsi des maladies humaines. Elle pourra aussi fournir une approche efficace et efficiente d'évaluation du grand nombre de produits chimiques pour lesquels on possède peu de données. De plus, ces nouvelles méthodes pourront éliminer un certain nombre de limites de l'approche actuelle de tests réglementaires des pesticides, en particulier en ce qui concerne les produits de formulation pour lesquels peu de données sont disponibles, de même que le manque de surveillance post-commercialisation.

6.1 L'AVENIR : ÉVOLUTION DES IATA, DU CONCEPT SCIENTIFIQUE À L'APPLICATION DANS UN CONTEXTE DE RÉGLEMENTATION

Ce rapport décrit une approche pratique qui pourrait faciliter l'inclusion de nouvelles connaissances scientifiques dans le système de tests réglementaires de toxicité d'une manière susceptible de grandement améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement. Il propose une perspective à court terme, en mettant l'accent sur des stratégies qui pourraient de manière réaliste être adoptées au cours de la décennie qui vient. Une mise en œuvre progressive faciliterait la transition de méthodes centrées sur des points limites vers une approche fondée sur la connaissance de mécanismes physiologiques. Dans ce contexte, les approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (IATA) constituent une passerelle intégrant les nouvelles connaissances scientifiques dans le cadre réglementaire actuel, afin d'améliorer la fiabilité des méthodes actuelles tout en permettant d'évaluer l'innocuité des produits chimiques mal documentés qui n'ont pas encore fait l'objet d'analyses poussées. La vision du comité d'experts en ce qui concerne l'évolution des IATA dans un contexte de réglementation est illustrée à la figure 6.1 et résumée dans les paragraphes qui suivent.



(Conseil des académies canadiennes)

Figure 6.1 Vision du comité d'experts en ce qui concerne l'évolution des IATA dans un contexte de réglementation

6.1.1 Établissement des fondements nécessaires

Même s'il n'existe pas de jeu complet de méthodes qui pourrait aujourd'hui remplacer l'ensemble des tests traditionnels dans le cas des substances pour lesquelles on dispose de beaucoup de données, la science évolue rapidement. Les IATA proposent un cadre permettant d'intégrer ces progrès dans le milieu de la réglementation, afin d'enrichir les méthodes de test actuelles d'une manière transparente et scientifiquement solide. L'adoption des IATA est bénéfique pour toutes les parties prenantes — y compris celles qui sont réglementées, les organismes de réglementation et le public. Le comité est donc d'avis qu'un engagement concret de la part de ces collectivités fera en sorte que ces nouveaux outils deviendront plus acceptables et applicables. Cette collaboration fonctionnelle exigera la participation active de toutes les parties prenantes, ainsi que l'établissement de fondements dont la nature interdisciplinaire reflète le caractère diversifié de la toxicologie en général.

L'adoption d'un vocabulaire commun sera cruciale pour assurer une communication efficace entre toutes les parties. Ce vocabulaire doit pouvoir intégrer la terminologie de diverses disciplines. Il doit aussi pouvoir être adapté en fonction des questions soulevées par les efforts constants de recherche partout dans le monde. Bien qu'il y ait des précédents dans d'autres disciplines (connexes), il n'y a actuellement aucune initiative internationale visant la définition d'un vocabulaire standard de la toxicologie capable de répondre aux besoins de toutes les parties prenantes.

Comme on l'a mentionné au chapitre 3, la numérisation de données de toxicité patrimoniales est extrêmement importante pour la mise sur pied de bases de données solides qui pourraient améliorer la priorisation et l'évaluation préalable dans le cadre d'un processus d'IATA. Ces bases de données devraient faire appel à des normes, ontologies et environnements logiciels convenus à l'échelle internationale, et fonctionner dans des environnements logiciels permettant une exploration de données relationnelle de tous les types d'information sur la toxicité (p. ex. données patrimoniales, nouvelles données, données de bio-informatique, de chimio-informatique, etc.).

Étant donné l'harmonisation à l'échelle internationale des règlements sur les pesticides, des modifications au système de tests de toxicité exigeraient des efforts coordonnés mondialement et leur acceptation par plusieurs autorités nationales de réglementation. Comme on l'a exposé au chapitre 2, plusieurs organismes interviennent dans l'harmonisation internationale des exigences de la réglementation. Certains sont chargés d'élaborer des politiques de réglementation, alors que d'autres ont pour mission d'éclairer l'élaboration de politiques sans être

eux-mêmes des organismes de réglementation (voir le tableau 2.3). On s'attend à ce que les travaux de ces organismes contribuent à l'évolution de toute réforme de la réglementation.

La communication des risques est par définition un échange dynamique d'information entre toutes les parties prenantes. Un engagement honnête de toutes les parties prenantes, survenant tôt dans un processus transparent de réglementation, jouera donc un rôle important dans la confiance du public. Comme on l'a mentionné au chapitre 5, l'acceptation par le public de toute modification de l'approche réglementaire des tests et de l'évaluation dépendra de la manière dont le changement est mis en œuvre et dont l'information est communiquée à toutes les parties prenantes. La plupart se préoccuperaient probablement de la capacité des IATA de renforcer le système de réglementation au lieu de l'affaiblir au nom de l'efficacité administrative ou économique. L'examen des données probantes effectué par le comité donne à penser que la transition vers une approche intégrée alourdira de manière significative le cadre réglementaire actuel. Cette transition devra donc prendre clairement en considération les besoins et les préoccupations de toutes les parties prenantes. On croit généralement que, pour corriger les fausses perceptions à propos des risques, il suffit de fournir au public les connaissances scientifiques pertinentes. Même si le besoin d'ouverture et de transparence à propos des fondements scientifiques de toute décision relative à des risques ne fait aucun doute, la relation entre la disponibilité de l'information et son acceptation est loin d'être simple. Le seul fait d'expliquer les connaissances scientifiques pertinentes ne suffira donc pas nécessairement à augmenter le degré de confort et d'acceptation. Les diverses parties prenantes ont des préoccupations différentes, et donc différents besoins en matière de communication des risques. Étant donné les antécédents et les valeurs de chaque groupe, on ne pourra pas se contenter de s'adresser à chacun sur des bases uniquement scientifiques. Si le milieu de la réglementation scientifique ne parvient pas à reconnaître la légitimité de ces préoccupations — et à en tenir compte de manière adéquate —, la confiance du public pourrait s'en trouver grandement diminuée. De plus, cela pourrait entraîner l'apparition d'un vide d'information, qui serait probablement comblé par de l'information provenant d'autres sources pouvant reposer sur des données scientifiquement contestables. Même si les diverses parties prenantes peuvent avoir des préoccupations et des besoins substantiellement différents, ils ont en commun des objectifs et des valeurs qui peuvent être mis en évidence dans toutes les communications relatives aux modifications des exigences en matière de tests. Mentionnons entre autres l'importance de faire appel aux meilleures connaissances scientifiques pour prendre des décisions visant à protéger la santé humaine et à promouvoir une bonne gestion de l'environnement.

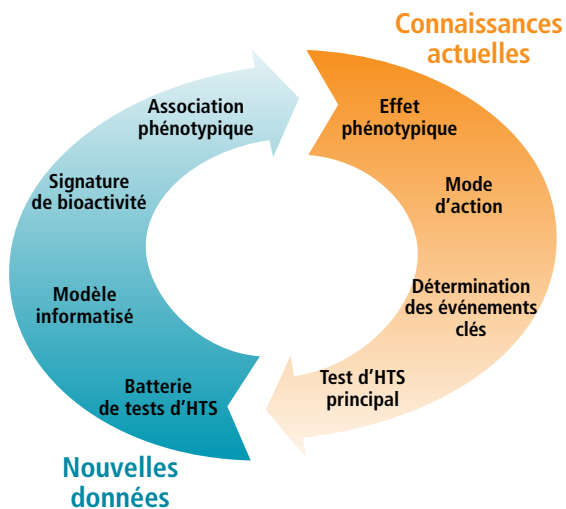
6.1.2 Évolution des fondements scientifiques

La biologie des systèmes est au cœur d'une mutation de la toxicologie réglementaire, qui pourrait remplacer des batteries de tests obligatoires de points limites apicaux par des tests fondés sur une compréhension des mécanismes physiologiques. Le caractère interdisciplinaire de cette nouvelle approche exige une collaboration fonctionnelle entre les scientifiques de nombreuses disciplines, les organismes de réglementation et les parties réglementées. Une telle collaboration contribuera à faire en sorte que l'information et les outils nécessaires soient produits de manière appropriée et dans l'optique des objectifs visés.

La mise au point de tests de toxicité visant à évaluer la perturbation de voies cellulaires de toxicité repose sur une connaissance approfondie de ces voies. À court terme, beaucoup de recherches seront nécessaires pour comprendre le réseau de voies de signalisation biologique, déterminer leur état physiologique normal et faire la distinction entre réaction d'adaptation et réaction nocive. Ces voies constitueront des exemples illustrant comment des tests fondés sur des mécanismes pourraient être mis au point, validés et utilisés pour éclairer des décisions en matière de réglementation.

Les tests de criblage à haut débit (HTS) menés sur des milliers de produits chimiques (peu importe la quantité de données que l'on possède à leur sujet) produisent une quantité énorme de données primaires *in vitro* sur la toxicité de ces produits. On s'attend à ce que le rythme de production de ces données s'accélère au cours des 10 années à venir. L'analyse de ces données permettra de découvrir des modèles et des signatures de toxicité, afin de déterminer des modes d'action (MA) et de décrire des voies d'effets nocifs (VEN) scientifiquement plausibles, capables de donner des relations de cause à effet entre des événements clés à différents niveaux d'organisation biologique et des points limites *in vivo* pertinents du point de vue de la réglementation.

La compréhension des VEN est cruciale pour l'utilisation d'IATA. On peut y parvenir par deux approches de recherche complémentaires (voir la figure 6.2). La première vise à déterminer les voies biologiques perturbées en partant d'un point limite d'intérêt; la seconde part des données de test d'une voie biologique et établit des modèles de réaction avec des maladies. La première approche est fondée sur des hypothèses; c'est le cas de l'approche de VEN. La seconde n'a pas d'hypothèse de départ; c'est le cas des approches d'HTS et calculatoires. L'approche de VEN pourrait servir à déterminer les voies clés pour lesquelles des méthodes d'HTS seraient le cas échéant utiles, alors qu'une approche d'HTS peut permettre de déterminer les voies clés vérifiables à l'aide d'une approche de



(Conseil des académies canadiennes)

Figure 6.2

Les approches de VEN, de mode d'action et d'HTS offrent des méthodes complémentaires, agissant en synergie, qui permettent d'améliorer nos connaissances toxicologiques et de simplifier les tests réglementaires.

VEN. Utilisées en synergie, ces deux types d'approche promettent une meilleure compréhension des phénomènes toxicologiques, ce qui devrait aider à simplifier les tests et l'évaluation de tous les produits chimiques.

Même si ce rapport met l'accent sur l'obtention d'information sur des composés pour lesquels on dispose de peu de données, la compréhension des VEN ou des MA peut également servir à l'évaluation des risques dans le cas de composés pour lesquels beaucoup de données sont disponibles (p. ex. des ingrédients actifs de pesticides). Une fois qu'une VEN est bien établie, les événements clés peuvent servir à une lecture croisée pour d'autres substances, de manière à la fois qualitative et quantitative. Si un nouveau composé déclenche les événements clés d'une VEN (déterminés dans un système « validé »), il pourrait provoquer l'effet nocif résultant du MA. La probabilité de ce déclenchement dépendra simplement de la force nécessaire (c.-à-d. de la relation dose-effet correspondant aux événements clés).

L'approche traditionnelle de l'étude du mode d'action toxique d'un produit chimique commence en général avec un point limite de toxicité bien décrit (p. ex. tumeur, malformation, etc.). Le rôle des événements clés d'une VEN (ou d'un MA)

est établi sur la base d'un cadre de données probantes (décrit par le Programme international sur la sécurité des substances chimiques – PISSC) faisant appel, par exemple, à des critères inspirés de ceux de Bradford Hill, qui tiennent compte de facteurs tels que la relation dose-effet, la concordance chronologique, la plausibilité biologique, la cohérence et la constance (Hill, 1965). Si l'on comprend la relation de cause à effet entre un événement clé et une conséquence nocive, la relation dose-effet de l'événement clé lui-même peut servir de base à l'établissement de normes de santé. Pour mettre sur pied la base de connaissances qui pourrait permettre de simplifier les tests et l'évaluation des substances chimiques de pesticides, il faut comprendre la toxicologie d'une gamme de MA qui entraînent des effets nocifs. L'intégration par étapes de données existantes et de modèles *in silicio* et *in vitro* de VEN aidera à concentrer les tests futurs sur les produits chimiques et les points limites préoccupants.

Par conséquent, il serait beaucoup plus efficace de construire d'abord, à l'aide de méthodes prédictives *in vitro*, des VEN pour des groupes ou classes de produits chimiques, plutôt que de partir d'un effet toxicologique d'une seule substance. On aurait ainsi une stratégie de tests plus efficace, sans avoir besoin d'évaluer chaque produit chimique ou chaque point limite à l'aide de la même batterie standard de tests. Il faudra du temps pour construire cette base de connaissances, mais à mesure qu'elles sont définies, les VEN permettront de faire des évaluations plus exactes et de manière plus efficace¹⁴³.

6.1.3 Évolution des sources de données et des outils

La toxicologie informatisée permet de catégoriser des produits chimiques en fonction de leurs propriétés intrinsèques, afin d'en faire une évaluation préalable et de les prioriser en vue de tests de toxicité plus poussés. Pour cela, on se sert de bases de données relationnelles qui relient des données existantes provenant d'une multitude de sources. La toxicologie informatisée exploite de plus les progrès de la biologie des systèmes pour l'élaboration de modèles de toxicité prédictive fondés sur une compréhension des mécanismes de la physiologie humaine.

Le comité est d'avis que, au cours de la prochaine décennie, ces outils informatiques contribueront grandement à la compréhension des VEN et à l'élaboration de modèles quantitatifs de prédiction des relations dose-effet. Ils permettront peut-être aussi d'extrapoler des réactions prévues de toxicité sur plusieurs niveaux de

143 Avec l'approche actuelle, même les ingrédients actifs qui ne sont probablement pas toxiques sont évalués à l'aide de la batterie complète de tests de toxicité. Par exemple, un nouvel herbicide dont on sait qu'il s'attaque à une plante spécifique doit quand même être soumis à une stricte batterie de tests comme potentiellement neurotoxique.

complexité, grâce à la mise au point de modèles à plusieurs échelles (tissus virtuels). Cela pourra faciliter le développement de modèles pharmacocinétiques fondés sur la physiologie (PCFP) qui soient fiables. Ces modèles PCFP pourraient prédire, pour les substances présentes dans l'environnement, les degrés d'exposition en dessous desquels les concentrations tissulaires résultantes ne déclencheraient pas de réaction cellulaire nocive. Au-delà d'un horizon de 10 ans, on s'attend à ce que les outils informatiques atteignent un degré de complexité et de perfectionnement permettant de modéliser les réactions cellulaires pour des voies cellulaires non caractérisées (ou inconnues) à l'heure actuelle.

Des études de validation de principe faisant appel à des VEN et à des points limites de toxicité caractérisés de manière précise pourront aider à mettre au point des tests bien adaptés à leur objet et à faciliter leur intégration dans le système actuel de réglementation.

Même si les tests de toxicité et les tests d'évaluation préalable de toxicité font appel aux mêmes concepts scientifiques de base, ce sont des entités distinctes dont les objectifs sont différents (mais connexes). Une évaluation préalable vise à faciliter l'analyse rapide d'un grand nombre de substances, afin de repérer celles dont les caractéristiques justifient une investigation plus poussée. Un test sert à produire des données précises sur des substances préoccupantes spécifiques, afin d'établir leurs propriétés toxicologiques sous-jacentes et leurs relations dose-effet. Le comité estime que le recours à des méthodes *in vitro* et *in silicio* dans le cadre de batteries d'HTS est une étape nécessaire de l'évolution de nouveaux tests de toxicité qui remplaceront dans l'avenir de manière satisfaisante les études *in vivo* actuelles.

Il y a des méthodes qui peuvent remplacer les tests *in vivo* pour l'évaluation de points limites de toxicité aiguë. Le comité prévoit que, à court terme, des approches permettant d'évaluer des effets locaux critiques seront aussi acceptées dans un contexte de réglementation. Par contre, la mise au point de tests de remplacement pour l'évaluation de points limites de toxicité plus complexes (p. ex. cancérogénicité ou toxicité pour la reproduction) prendra beaucoup plus de temps. Dans l'intervalle, le comité prévoit que des tests d'HTS existants pourront être utilisés pour faciliter l'évaluation préalable et la priorisation de produits chimiques industriels pour lesquels des décisions sont actuellement prises sur la base de données primaires de toxicité limitées ou inexistantes. Le recours à des tests d'HTS pour produire rapidement des données primaires de toxicité contribuera à démontrer l'utilité de ces méthodes dans un contexte de réglementation. De plus, les données produites par ces tests enrichiront grandement le corpus des

données de toxicité disponibles. L'analyse de ces données permettra de découvrir des modèles et des signatures de toxicité qui contribueront au progrès de la science fondamentale et des outils de test.

6.1.4 Un nouveau rôle pour la santé des populations

Quelles que soient les méthodes employées pour prédire des effets toxicologiques, des tests en laboratoire ne seront jamais totalement infaillibles, parce qu'ils sont menés sur des modèles. Ils sont fondés sur des hypothèses afin de représenter des processus et résultats physiologiques d'une manière logique et objective. De ce fait, la surveillance post-commercialisation des produits évalue les conclusions des tests préalables à leur mise en marché. Elle permet aussi de détecter chez les populations humaines cibles des effets rares que les tests préalables à la commercialisation ne peuvent pas prédire de manière fiable. À cet égard elle constitue la meilleure forme de validation de tout test de laboratoire, peu importe le modèle utilisé (*in vivo*, *in vitro* ou *in silicio*).

La disponibilité limitée d'études scientifiquement solides à l'échelle de populations, et qui permettent d'établir (ou de réfuter) de manière fiable des liens de cause à effet entre exposition et effets nocifs sur la santé, constitue une limite importante du système actuel de réglementation des pesticides. Ce système repose en grande partie sur les tests de toxicité préalables à la commercialisation des produits et ne permet pas de tenir compte facilement de données épidémiologiques. Cela est en partie dû au fait qu'avant son homologation, un produit n'a jamais été utilisé dans l'environnement et que des données à l'échelle des populations ne sont donc pas disponibles. Néanmoins, le comité est d'avis que les principes d'IATA, combinés aux progrès de la toxicologie informatisée et de la biologie des systèmes, pourraient faciliter l'inclusion de données épidémiologiques dans l'évaluation des ingrédients actifs de pesticides avant leur commercialisation. Cela augmenterait la fiabilité de l'évaluation des risques (voir la figure 3.17). En effet, des études de surveillance qui recueillent de manière ordonnée et systématique des données quantitatives d'exposition à l'échelle de populations sont nécessaires pour établir (ou réfuter) des relations de cause à effet entre l'exposition à un produit et des effets nocifs sur la santé des populations. Elles sont aussi des préalables essentiels à l'évolution et à la validation de modèles PCFP fiables, capables d'établir les liens entre, d'une part, les données de tests *in vitro* et des doses tissulaires *in vivo* et, d'autre part, l'exposition à l'échelle d'une population et les effets nocifs sur la santé.

Des précédents de surveillance post-commercialisation de substances chimiques réglementées ont été établis dans l'industrie pharmaceutique, où la surveillance de populations constitue une composante importante du processus de réglementation. Malgré les différences entre l'exposition à des médicaments et l'exposition à des

produits chimiques présents dans l'environnement, le comité estime que des études de surveillance post-commercialisation portant sur l'exposition aux pesticides sont nécessaires pour mieux comprendre le processus d'exposition de populations humaines et les effets des produits réglementés sur la santé. De plus, lorsque des données épidémiologiques à l'échelle de populations sont disponibles pour une substance donnée, elles permettraient de faire des prédictions plus fiables lors de l'évaluation des risques préalable à la commercialisation de produits apparentés.

En plus de découvrir les effets imprévus de l'exposition à des pesticides, nous avons besoin d'un mécanisme de collecte ordonnée et disciplinée d'information, afin de faire le suivi sur les effets nocifs rapportés ou soupçonnés de l'exposition à des pesticides. Un tel système est un préalable nécessaire à l'inclusion de données épidémiologiques dans des bases de données relationnelles, en vue d'en tenir compte dans une évaluation des risques avant la commercialisation d'un produit.

Même s'il est difficile d'étudier à l'échelle d'une population les effets nocifs de l'exposition à des produits chimiques présents dans l'environnement (voir la section 2.5.4), il y a un certain nombre d'études épidémiologiques bien conçues qui s'appliquent à de telles expositions et qui constituent d'excellents modèles pour la collecte de ce genre de données. Aux États-Unis, l'étude AHS (*Agricultural Health Study* – Étude sur la santé en milieu agricole)¹⁴⁴ a été lancée en 1993 par des chercheurs de l'Institut national du cancer, le NIEHS et l'EPA. En 2011, elle avait recruté près de 90 000 participants. Elle s'est révélée une base productive sur laquelle se sont appuyées des études sur les effets cancérigènes et autres, les biomarqueurs et l'exposition. Malgré les défis géographiques que posent des études épidémiologiques dans un pays aussi vaste que le Canada, de récentes initiatives de Santé Canada dans le domaine de la biosurveillance montrent la faisabilité d'études épidémiologiques à grande échelle, scientifiquement rigoureuses, sur l'ensemble de la population canadienne (Santé Canada, 2010b).

Le comité prévoit que les progrès de la biologie des systèmes aideront à définir et à utiliser des biomarqueurs d'exposition et des métabolites intermédiaires, et permettront de tenir compte de la vulnérabilité génétique dans les études épidémiologiques sur les facteurs de risque environnementaux. À court terme, l'identification de biomarqueurs spécifiques de l'exposition à des pesticides pourrait permettre de recueillir des données sur les pesticides dans le cadre d'initiatives existantes de biosurveillance des populations. À long terme, l'inclusion dans

144 Page d'accueil de l'étude AHS : <http://aghealth.nci.nih.gov/>.

des bases de données relationnelles de données d'exposition obtenues au cours d'études de surveillance post-commercialisation portant sur des produits chimiques structuralement connexes permettrait de prendre en considération des données épidémiologiques dans les évaluations des risques préalables à la mise en marché de nouveaux produits. Ces progrès pourraient faciliter une intégration significative de données épidémiologiques quantitatives dans le processus réglementaire d'évaluation des risques, d'une manière à la fois pragmatique et révolutionnaire.

6.1.5 Évolution du processus de réglementation

Les processus actuels d'évaluation des risques reposent sur les types de données historiquement produits par les tests de toxicité. Les tests de remplacement peuvent produire des données qui, par leur nature, ne sont pas utiles dans un contexte de réglementation. Le comité s'attend donc à ce que la nature d'une stratégie d'IATA varie en fonction du type de produit chimique en cause et de la nature du processus décisionnel que les données visent à éclairer.

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.

En raison de la nature dynamique des IATA, il faut une nouvelle approche de l'élaboration, de la validation et de l'approbation de tests. 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. Parallèlement à cela, il faut renforcer les capacités du milieu de la réglementation, pour 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.

Les tests de remplacement devraient être évalués au regard de normes de rendement qui permettent de juger de leur utilité par rapport à ce que l'on connaît des phénomènes biologiques sous-jacents. Ces méthodes de test 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 VEN permet d'utiliser un ensemble de modèles ou de tests visant des étapes données

d'une voie spécifique. La justification scientifique d'une méthode ou d'un jeu de données de remplacement doit donc mettre l'accent sur la relation entre les résultats d'un test et ce que l'on connaît sur le plan biologique. Elle doit donc reposer sur des points limites liés à des mécanismes d'action, qui seraient mesurés dans des tests conçus pour évaluer une réaction cellulaire ou physiologique précise.

6.2 ÉVOLUTION DES IATA : INTÉGRATION DE LA SCIENCE ET DE LA RÉGLEMENTATION

Même si l'approche actuelle des tests de toxicité est bien établie dans le cas des produits chimiques pour lesquels on possède beaucoup de données, il y a maintenant des possibilités d'adopter de nouvelles méthodes scientifiques qui pourront améliorer l'évaluation des dangers. Il s'agit notamment des techniques à haut débit, tant expérimentales que calculatoires, qui permettent d'obtenir des données centrées sur les mécanismes pour un nombre beaucoup plus grand de substances et de voies biologiques. Ces outils pourront aider à prioriser les produits chimiques, ce qui permettra d'affecter davantage de ressources aux substances les plus préoccupantes. De plus, ces outils pourront aider à faire évoluer la toxicologie réglementaire en vue de moins décrire *ce qui* se passe, mais plutôt *comment* cela se passe.

L'utilité des IATA est étroitement liée à la compréhension des mécanismes biologiques qui expliquent des effets toxicologiques. Les IATA exigent une approche dynamique qui continuera d'évoluer. Avec les progrès de la science, elles pourront s'appliquer davantage dans un contexte de réglementation. Il est donc impossible d'énoncer avec précision une vision à long terme des IATA dans la toxicologie réglementaire. Il suffit de dire qu'elles supposent une approche de test souple, réactive et fondée sur des mécanismes, capable de mettre à profit les techniques les plus à jour. La mise en œuvre de changements à la réglementation posera son lot de défis scientifiques et politiques, mais offrira aussi un certain nombre de possibilités. Le succès des IATA exigera un effort concerté et un dialogue constant de la part de toutes les parties prenantes, dont les scientifiques, les organismes de réglementation, les décideurs et le public.

La science évolue rapidement, et nous avons l'occasion de nous attaquer à des limites qu'il était impossible de franchir jusqu'à maintenant. Nous nous heurterons probablement à de nouvelles limites. Ces problèmes du XXI^e siècle exigeront des solutions du XXI^e siècle. Même si les IATA ne permettront pas de résoudre tous les problèmes, elles constituent un plan transparent et pragmatique de changement.

6.3 RÉSUMÉ DU CHAPITRE

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.

Appendices

- **Appendice A : Glossaire technique**
- **Appendice B : Exigences relatives aux tests**

Appendice A : Glossaire technique*

Approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (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. L'abréviation IATA correspond à *Integrated Approaches to Testing and Assessment*.

Base de connaissances (BC)

Type de base de données pourvu d'un mécanisme permettant de recueillir et d'organiser les connaissances d'une manière qui facilite et simplifie la recherche. Une base de connaissances peut intégrer le savoir d'experts ainsi que des règles complexes, des raisonnements fondés sur des cas, des raisonnements probabilistes, la logique floue et d'autres formes d'intelligence artificielle.

Base de données (BD)

Système numérique organisé pour que l'on puisse rapidement rechercher, extraire, modifier et supprimer des données.

Biochimie

Étude des processus et substances chimiques présents dans les organismes vivants.

Biodisponibilité

Degré d'absorption d'une dose externe dans la circulation systémique d'un organisme. La biodisponibilité varie selon la voie d'exposition. À titre d'exemple, on suppose qu'elle est totale dans le cas d'une administration par voie intraveineuse alors qu'elle diminue lorsque l'exposition se fait par d'autres voies (p. ex. orale, topique, etc.).

* Termes importants employés par le comité dans ce rapport.

Bio-informatique

Application des outils de technologie de l'information à la biologie (voir *Toxicologie informatisée*).

Biologie des systèmes

Discipline qui cherche à déterminer et à comprendre les implications des interactions moléculaires et des mécanismes de signalisation à l'intérieur des cellules, et comment ces interactions et mécanismes produisent les fonctions et comportements de systèmes biologiques.

Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Selon la définition de l'OCDE, les BPL « forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. » (OCDE, 2004f). Les contrôles mis sur pied en vertu des BPL sont conçus et appliqués afin d'assurer la constance, la fiabilité et la reproductibilité des résultats.

Cancérogénicité

Capacité d'une substance d'engendrer des tumeurs malignes.

Chimio-informatique

Application des outils de technologie de l'information à la chimie. Analogue à la bio-informatique.

Chiral

Se dit d'un atome ou d'une molécule qui ne possède aucun plan de symétrie (voir *Énantiomères*).

Communication du risque

Processus réciproque fondé sur une interaction constante entre toutes les parties prenantes concernées par un risque donné.

Concentration

Quantité d'une substance chimique contenue dans une unité d'une autre substance (voir *Dose*).

Criblage à haut débit (HTS)

Méthode qui fait appel à des outils automatisés pour faciliter l'exécution rapide de centaines de milliers de tests par jour, afin de déterminer quels produits chimiques doivent faire l'objet de tests subséquents. L'abréviation HTS correspond à *High-Throughput Screening*.

Cytotoxicité

Capacité d'une substance de causer des dommages structuraux ou fonctionnels à une cellule vivante.

Danger

Toxicité inhérente à un produit chimique. Il s'agit d'une propriété intrinsèque de la substance.

Dépistage

Utilisation de tests pour détecter des anomalies, des maladies ou des défauts non perçus auparavant. Un dépistage pharmacologique ou toxicologique fait généralement appel à un ensemble normalisé de procédures pour examiner une gamme de composés, afin de déterminer leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques, et établir une relation dose-réaction et dose-effet.

Domaine d'application

Espace physico-chimique, structural ou biologique et information qui ont servi à élaborer un modèle de R(Q)SA, et pour lesquels ce modèle donne des prédictions avec un degré donné de fiabilité (Netzeva *et al.*, 2005).

Dose

Quantité d'une substance chimique à laquelle un organisme est exposé (voir *Concentration*).

Dose aiguë de référence (DARf)

Dose maximale à laquelle une personne pourrait être exposée pendant une journée sans effet nocif prévisible sur sa santé. L'équivalent pour l'EPA est désigné par le sigle aPAD (*Acute Population Adjusted Dose*).

Dose chronique de référence

Dose maximale à laquelle une personne pourrait être exposée pendant toute sa vie sans qu'il n'y ait d'effet nocif prévisible sur sa santé. L'équivalent pour l'EPA est désigné par le sigle cPAD (*Chronic Population Adjusted Dose*).

Dose d'altération d'une voie biologique (DAVB)

Dose externe nécessaire pour perturber une voie biologique. La DVAB est calculée à l'aide d'un processus d'évaluation à haut débit des risques (HTRA), en tenant compte de facteurs d'incertitude et de variabilité (Judson *et al.*, 2011).

Dose de référence (DRf)

Estimation du degré maximal d'exposition quotidienne de la population humaine (y compris les sous-groupes sensibles) à une substance, qui ne comporte probablement pas de risque d'effet nocif appréciable sur toute la durée de la vie.

Dose-étalon

Dose qui, d'après un modèle mathématique ajusté, devrait produire un degré prédéfini de modification par rapport à un système témoin dans une réaction à une exposition. Les doses-étalons servent généralement de points de départ pour l'évaluation des risques potentiels liés à divers scénarios d'exposition.

Dose journalière acceptable (DJA)

Quantité d'une substance chimique qui, selon les données de toxicité disponibles, peut être ingérée (par voie orale) dans les aliments ou dans l'eau potable, sur une base quotidienne ou sur toute la durée de la vie, sans risque appréciable pour la santé humaine. Généralement exprimée en milligrammes de la substance par kilogramme de poids corporel (mg/kg).

Dose sans effet nocif observé (DSENO)

Degré d'exposition pour lequel il n'y a pas d'augmentation statistiquement ou biologiquement significative des effets nocifs dans la population exposée par rapport à la population témoin appropriée.

Écotoxicologie

Toxicologie appliquée à l'ensemble des organismes vivants, notamment les effets sur les écosystèmes, les communautés et les populations.

Énantiomères

Stéréo-isomères qui ne sont pas l'image l'un de l'autre dans un miroir (voir *Chiral*).

Épigénétique

Étude des changements dus à des mécanismes autres que des modifications de la séquence d'ADN. Un tel changement peut persister dans la division cellulaire, et même être transmis aux générations subséquentes, mais il n'y a aucune modification de la séquence d'ADN de l'organisme.

Évaluation préalable de toxicité

Méthode expérimentale conçue pour faciliter l'analyse rapide d'un grand nombre de produits chimiques, afin de déterminer ceux qui méritent une étude plus poussée (plus spécifique). L'évaluation préalable est habituellement utilisée dans les premières étapes d'une approche progressive. Elle est généralement à haut débit et très sensible. Dans une évaluation préalable de toxicité, on peut tolérer des faux positifs mais non des faux négatifs.

Exposition

Contact avec une substance par ingestion, inhalation ou contact avec la peau ou les yeux. L'exposition peut être aiguë (à court terme), de durée intermédiaire ou chronique (à long terme). L'ampleur d'une exposition à une substance donnée qui atteint une population, un organisme, un organe, un tissu ou une cellule est généralement exprimée par un nombre définissant une concentration, une durée, une fréquence ou une intensité.

Exposition aiguë

Exposition à une substance pendant une courte période. En toxicologie, cette période est par définition inférieure à 14 jours. Dans le cas d'une exposition à un pesticide, on considère généralement une période de 24 heures (voir *Exposition de durée intermédiaire* et *Exposition chronique*).

Exposition chronique

Exposition à une substance pendant une période de plus d'un an (voir *Exposition chronique* et *Exposition de durée intermédiaire*).

Exposition de durée intermédiaire

Exposition à une substance pendant une période de plus de 14 jours mais de moins d'un an (voir *Exposition aiguë* et *Exposition chronique*).

Faux négatif

Aussi appelé *erreur de type II*. Résultat expérimental qui est erronément négatif.

Faux positif

Aussi appelé *erreur de type I*. Résultat expérimental qui est erronément positif.

Fondée sur des hypothèses

Se dit d'une approche scientifique dans laquelle on définit d'abord les principales composantes qui caractérisent les points limites étudiés. Dans le contexte des tests de toxicité, une approche fondée sur des hypothèses consiste à examiner dans un premier temps le produit chimique étudié pour en déterminer les caractéristiques

structurales qui lui donnent un potentiel toxicologique. Les étapes subséquentes ont pour effet de restreindre l'étude à des points limites de toxicité spécifiques, à partir d'une connaissance des mécanismes d'interaction entre le produit chimique et le système biologique. Une approche scientifique qui n'est pas fondée sur des hypothèses est qualifiée de descriptive.

Génome

Séquence d'ADN complète d'un organisme.

Génomique

Étude des gènes et de leurs fonctions. La génomique s'intéresse aux interactions entre mécanismes moléculaires, facteurs génétiques et influences environnementales.

Génotoxicité

Capacité d'une substance de causer des dommages au matériel génétique.

Génotype

Constitution génétique d'un organisme en ce qui concerne une caractéristique donnée, c.-à-d. la configuration des allèles qui détermine un trait spécifique d'un individu (voir *Phénotype*).

In chemico

D'une manière purement chimique. Se dit de mesures des propriétés réactives d'un agent chimique effectuées dans un milieu abiotique.

Informatique

Domaine interdisciplinaire qui étudie l'analyse, la collecte, la classification, la numérisation, le traitement, le stockage et l'extraction de données. Des sous-disciplines de l'informatique portent sur des données biologiques (bio-informatique) et chimiques (chimio-informatique).

Ingrédient actif

Composante d'un produit antiparasitaire à laquelle les effets visés de ce produit peuvent être attribués. Il s'agit de l'ingrédient qui lutte contre le parasite et qui doit être clairement identifié sur l'étiquette du produit.

In silicio

Dans un ordinateur ou par simulation informatique.

Interactome

Ensemble des interactions entre les constituants biologiques d'un système.

Intervenant

Individu, groupe ou organisme qui intervient dans un processus.

In vitro

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

In vivo

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

Lignée cellulaire

Ensemble de cellules (humaines, animales ou végétales) d'un même type qui ont été adaptées pour se multiplier continuellement en laboratoire et qui servent à la recherche.

Macromolécule

Molécule grosse et complexe. En biochimie, les macromolécules comprennent notamment les acides nucléiques (ARN et ADN), les protéines, les polysaccharides, ainsi que des substances non polymériques de grande masse moléculaire.

Marge de sécurité (MS)

Différence entre la dose de référence (DRf) et la dose ou la concentration réelle d'exposition.

Marge d'exposition (ME)

Rapport de la DSENO sur la dose ou la concentration d'exposition théorique, prédite ou estimative. Plus généralement, c'est le rapport du point de départ sur l'exposition.

Mécanisme d'action

Suite complète d'événements moléculaires, depuis l'exposition jusqu'à la manifestation de la conséquence toxicologique. Le mécanisme d'action suppose une compréhension plus détaillée des relations de cause à effet conduisant à une issue nocive (Seed *et al.*, 2005). Ne pas confondre avec *mode d'action*.

Métabolisme

Transformation ou décomposition d'une substance en une autre par un organisme vivant. Cela comprend l'absorption et la distribution de composés chimiques dans le corps, les modifications (la biotransformation) subies par ces substances, ainsi que l'élimination des composés et de leurs métabolites.

Métabolite

Tout produit intermédiaire ou final résultant du métabolisme.

Mitochondriomique

Application de disciplines telles que la génomique, la protéomique et la transcriptomique, ainsi que de la bio-informatique, à l'étude des mitochondries.

Mode d'action (MA)

Séquence des principaux événements cellulaires et biochimiques (paramètres mesurables), qui commence par l'interaction d'une substance avec la cellule cible et qui, par des modifications fonctionnelles et anatomiques, résulte en un cancer ou d'autres effets nocifs sur la santé (Seed *et al.*, 2005). Ne pas confondre avec *mécanisme d'action*.

Modèle animal

Animal de laboratoire utilisé à la place d'un être humain pour déterminer les effets nocifs potentiels de l'exposition à une substance toxique.

Modélisation par extrapolation d'une forte à une faible dose

Processus qui consiste à prédire les risques liés à une faible exposition, pour les êtres humains et les animaux, à partir des données sur une exposition importante obtenues à l'aide d'animaux de laboratoire.

Mutation

Modification de la séquence de nucléotides dans le matériel génétique d'un organisme.

Neurotoxicité

Capacité d'une substance de causer des effets nocifs sur le système nerveux.

-omique

Suffixe de domaines de la biologie qui étudient des ensembles, eux-mêmes désignés par un nom ayant un suffixe en -ome. Par exemple, la génomique est l'étude du génome, qui est l'ensemble des gènes d'un système biologique, et la protéomique est l'étude du protéome, qui est l'ensemble des protéines d'un système biologique. L'application des technologies de la génomique (y compris le criblage à haut débit) au domaine de la toxicologie s'appelle la toxicogénomique.

Ontologie

Vocabulaire contrôlé permettant une représentation ou une description formelle des caractéristiques d'un produit génique, par exemple un compartiment cellulaire, une fonction moléculaire et des processus biologiques.

Parasite

Tout insecte, champignon, bactérie, virus, mauvaise herbe, rongeur, ou autre plante ou animal nuisible, nocif ou gênant.

Partie prenante

Individu, groupe ou organisme qui intervient dans les actions d'une organisation ou qui peut être touché par elles.

Perception des risques

Jugement subjectif concernant les caractéristiques, la gravité et l'acceptabilité des risques.

Perturbateur endocrinien

Substance exogène qui peut modifier la fonction endocrinienne et avoir des effets (potentiellement nocifs) sur l'organisme, sur ses descendants ou sur des populations ou sous-populations d'organismes.

Perturbation

Modification d'un système biologique en réaction à l'exposition à une substance donnée.

Pesticide

Produit antiparasitaire prêt à l'emploi. Un pesticide comprend généralement un ingrédient actif et des produits de formulation.

Pharmacocinétique

Étude du processus par lequel une substance est absorbée, distribuée, métabolisée et excrétée par un système biologique. La pharmacocinétique permet d'établir des relations quantitatives entre dose, concentration et temps.

Pharmacocinétique fondée sur la physiologie (PCFP)

La PCFP fournit généralement des modèles mathématiques à plusieurs compartiments, conçus pour prédire l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) de substances par un organisme. Dans un modèle de PCFP typique, les compartiments correspondent à divers systèmes organiques.

Les modèles de PCFP servent souvent à faire des extrapolations d'une espèce à une autre et à produire des simulations de profils pharmacocinétiques sous différentes conditions physiologiques.

Pharmacocinétique inverse

Méthode qui consiste à calculer un degré d'exposition (ou dose) chez l'être humain à partir d'une concentration *in vitro* efficace.

Pharmacologie

Étude des médicaments et des réactions du corps aux médicaments.

Phénotype

Caractéristiques observables d'un organisme (couleur, taille, etc.) qui résultent de l'interaction de la constitution génétique totale de l'organisme (son génotype) avec son environnement (voir *Génotype*).

Point de départ

Dose estimative, ou degré d'exposition observé, que l'on associe à une augmentation des effets nocifs dans la population étudiée.

Point limite apical

Résultat expérimental observable dans une étude sur des animaux et qui sert d'indicateur de toxicité. Ce peut être entre autres un défaut de croissance, un problème de développement, la formation d'une tumeur, la progression d'une maladie ou la mortalité. Les tests portant sur les points limites apicaux évaluent le résultat final d'une exposition, mais ne donnent que peu ou pas d'information sur les mécanismes de la réaction de l'organisme.

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.

Polymorphisme génétique

Présence de différences entre individus dans la séquence d'un gène donné. Ce phénomène donne souvent lieu à diverses apparences et caractéristiques de l'organisme.

Prédictivité

Capacité pronostique d'un test, définie par sa pertinence et sa fiabilité comme outil de prédiction d'une issue chez l'être humain.

Produit antiparasitaire (PAP)

Tout produit, dispositif, organisme, substance ou autre objet fabriqué, présenté, distribué ou utilisé comme moyen de lutte direct ou indirect contre les parasites par destruction, attraction ou répulsion, ou encore par atténuation ou prévention de leurs effets nuisibles, nocifs ou gênants (Gouvernement du Canada, 2002a). Tout PAP vendu au Canada doit porter une étiquette contenant des renseignements précis sur les ingrédients actifs, la formule et l'utilisation visée du produit, ainsi que sur l'identité du détenteur de son homologation. Cette étiquette est un document imposé par la loi qui doit respecter un format normalisé.

Produit de formulation

Ingrédient non actif ajouté à un produit antiparasitaire, généralement pour en améliorer les propriétés. Aussi appelé *ingrédient inerte*.

Propriétés physico-chimiques

Caractéristiques physiques et chimiques d'une substance.

Raffiner, réduire, remplacer (« les trois R »)

Proposition formulée en 1959 par Russell et Burch, consistant à raffiner les protocoles expérimentaux afin d'éliminer les causes de douleur et de détresse pour les animaux de laboratoire, de réduire le nombre d'animaux au minimum nécessaire pour réussir une expérience, et de remplacer autant que possible les animaux par des modèles cellulaires et tissulaires (études *in vitro*) ou par d'autres méthodes.

Réaction d'adaptation

Ensemble des modifications (généralement suite à une exposition) qui permettent un retour à l'état normal (homéostatique) sans perturbation irréversible du système dans son ensemble.

Réaction nocive

Ensemble des modifications qui se traduisent par une altération de la capacité fonctionnelle d'un organisme. Une réaction nocive est souvent due à une nuisance biologique ou chimique qui dépasse la capacité d'adaptation et qui ne permet donc pas un retour à l'état homéostatique. Elle peut affecter la morphologie, le développement, la longévité ou la croissance de l'organisme. Même si elle est plus difficile à définir à l'échelle moléculaire, une réaction nocive peut consister en une altération de l'expression de gènes, de la synthèse de protéines ou de la régulation du cycle cellulaire.

Relation dose-effet

Relation entre la quantité de substance à laquelle un organisme est exposé (la dose) et l'ampleur de la réaction observée.

Relation (quantitative) structure-activité (R(Q)SA)

Relation mathématique (quantitative) entre, d'une part, la structure chimique et les propriétés physico-chimiques d'une substance et, d'autre part, un processus bien défini tel qu'une activité ou une réaction biologique.

Risque

Probabilité qu'un sujet subisse du tort ou éprouve un effet nocif s'il est exposé à un danger particulier. Le risque est une fonction à la fois du danger intrinsèque que présente une substance et de la probabilité d'exposition à cette substance.

Risque terrifiant

Risque de danger ou d'effet nocif qui déclenche une émotion négative particulièrement forte, la crainte ou même la terreur.

Schéma d'exposition

Analyse du parcours d'une substance de sa source à sa destination finale, ainsi que des moyens par lesquels des individus ont été exposés à cette substance.

Un schéma d'exposition comporte cinq parties : une source de contamination (p. ex. une mine abandonnée); un milieu et un mécanisme de transport dans l'environnement (p. ex. un déplacement dans les eaux souterraines); un point d'exposition (p. ex. un puits privé); une voie d'exposition (ingestion, inhalation ou contact); une population réceptrice (les gens potentiellement ou effectivement exposés).

Seuil de préoccupation toxicologique (SPT)

Degré maximal d'absorption ou d'exposition considéré comme constituant un risque négligeable pour l'être humain. S'il est possible de déterminer un SPT, celui-ci peut servir de seuil d'innocuité en l'absence de données primaires de toxicité.

Seuil de référence

Norme au regard de laquelle on peut juger quelque chose. En toxicologie réglementaire, les normes de sécurité actuelles constituent un seuil de référence au regard duquel les nouveaux tests seront jugés.

Tératogénicité

Capacité d'une substance agent de provoquer des déformations structurales dans la progéniture d'une mère à qui la substance est administrée pendant la grossesse.

Test (test biologique)

Forme d'expérience scientifique. Processus expérimental visant à déterminer les effets d'une substance sur un système biologique.

Test de toxicité

Méthode expérimentale conçue pour produire des données de toxicité précises sur une substance, afin d'en caractériser les propriétés toxicologiques intrinsèques.

Tests sur des animaux

Expériences menées sur des animaux à la place d'êtres humains, généralement à propos de l'exposition à une substance.

Toxicité

Capacité d'une substance de provoquer des lésions ou des effets nocifs. La toxicité dépend de la quantité administrée ou absorbée, du mode d'administration, de la durée d'exposition, de la gravité de la réaction, du temps nécessaire pour produire la réaction, de la nature des organismes affectés et d'autres conditions pertinentes. La toxicité d'une substance est une mesure de son incompatibilité avec la vie.

Toxicologie informatisée

Utilisation de modèles mathématiques et informatiques pour prédire des effets nocifs et pour mieux comprendre les mécanismes par lesquels une substance donnée produit un effet. La bio-informatique est une discipline à laquelle on a recours dans ce domaine (voir *Bio-informatique*).

Transcriptomique

Étude des profils d'expression de l'ARNm pour l'ensemble du génome.

Validation

Établissement de la fiabilité et de la pertinence d'une méthode de test. La fiabilité se rapporte à la reproductibilité des résultats du test, alors que la pertinence se rapporte à l'utilité des données produites en rapport avec l'objectif visé.

Validité prédictive

Fiabilité d'une mesure correspondant à sa capacité à prédire un critère.

Voie biochimique

Suite de réactions, généralement catalysées par des enzymes, associée à un événement physiologique donné dans un organisme vivant.

Voie d'effets nocifs (VEN)

Suite d'événements qui lient à un résultat *in vivo* donné un événement déclencheur moléculaire dû à la structure d'un produit chimique.

Voie de toxicité

Voie de réaction cellulaire qui, si elle est suffisamment perturbée, est susceptible de produire des effets nocifs sur la santé (NRC, 2007).

Appendice B

Exigences relatives aux tests

Type d'étude	Nom du test	Système modèle préférentiel	Code de données (CODO) de l'ARLA	Lignes directrices de l'EPA concernant les tests	Lignes directrices de l'OCDE concernant les tests	Références
4.2. Études de toxicité aiguë – MAQT	Toxicité aiguë – Voie orale	Rat	4.2.1	OPPTS 870.1100	OCDE 420 OCDE 423 OCDE 425	(OCDE, 2001a, 2001b, 2008a; EPA, 2002a)
	Toxicité aiguë – Voie cutanée	Rat, lapin ou cochon d'Inde	4.2.2	OPPTS 870.1200	OCDE 402	(OCDE, 1987; EPA, 1996)
	Toxicité aiguë – Inhalation	Rat	4.2.3	OPPTS 870.1300	OCDE 403 OCDE 433 (ébauche)	(OCDE, 2004b, 2004d; EPA, 1998b)
	Irritation primaire des yeux	Lapin albinos	4.2.4	OPPTS 870.2400	OCDE 405	(OCDE, 2002c; EPA, 1998c)
	Irritation primaire de la peau	Lapin albinos	4.2.5	OPPTS 870.2500	OCDE 404	(OCDE, 2002b; EPA, 1998d)
	Sensibilisation de la peau	Souris	4.2.6	OPPTS 870.2600	OCDE 406 OCDE 429	(OCDE, 1992, 2002d; EPA, 2003b)
	Potentialisation ou interaction	Sans objet	4.2.7	Sans objet	Sans objet	
	Antidote	Sans objet	4.2.8	Sans objet	Sans objet	
	Autres études de toxicité aiguë	Sans objet	4.2.9	Sans objet	Sans objet	

suite à la page suivante

Appendice B (suite) Exigences relatives aux tests

Type d'étude	Nom du test	Système modèle préférentiel	Code de données (CODO) de l'ARLA	Lignes directrices de l'EPA concernant les tests	Lignes directrices de l'OCDE concernant les tests	Références	
4.3 Études à court terme – Voie orale – MAQT	Toxicité à court terme – Voie orale (90 jours, rongeur)	Rat	4.3.1	OPPTS 870.3100	OCDE 408	(OCDE, 1998b; EPA, 1998e)	
	Toxicité à court terme – Voie orale (90 jours ou 12 mois, chien)	Chien	4.3.2	OPPTS 870.3150	OCDE 409	(OCDE, 1998a; EPA, 1998f)	
		Rat			OCDE 452	(OCDE, 2009e; EPA, 1998l)	
	Toxicité à court terme – Voie orale (28 jours)	Rat	4.3.3	OPPTS 870.3050	OCDE 407	(OCDE, 2008b; EPA, 2000)	
	Toxicité à court terme – Voie cutanée	Rat, lapin ou cochon d'Inde	4.3.4	OPPTS 870.3250	OCDE 411	(OCDE, 1981b; EPA, 1998h)	
	Toxicité à court terme – Voie cutanée (21 ou 28 jours)	Rat, lapin ou cochon d'Inde	4.3.5	OPPTS 870.3200	OCDE 410	(OCDE, 1981a; EPA, 1998g)	
	Toxicité à court terme – Inhalation (90 jours)	Rat	4.3.6	OPPTS 870.3465	OCDE 413	(OCDE, 2009h; EPA, 1998i)	
	Toxicité à court terme – Inhalation (21 ou 28 jours)	Sans objet	4.3.7	Sans objet	OCDE 412	(OCDE, 2009g)	
	Autres études à court terme	Sans objet	4.3.8	Sans objet	Sans objet		
	4.4 Études à long terme – MAQT	Toxicité chronique (rongeur)	Rat	4.4.1	OPPTS 870.4100	OCDE 452	(OCDE, 2009e; EPA, 1998l)
Oncogénicité (rongeur, espèce n° 1)		Rat, souris	4.4.2	OPPTS 870.4200	OCDE 451	(OCDE, 2009d; EPA, 1998m)	
Oncogénicité (rongeur, espèce n° 2)				4.4.3			
Toxicité chronique et oncogénicité (rongeur)		Rat	4.4.4	OPPTS 870.4300	OCDE 453	(OCDE, 2009f; EPA, 1998n)	
Autres études à long terme	Sans objet	4.4.5	Sans objet	Sans objet			

suite à la page suivante

Appendice B (suite)
Exigences relatives aux tests

Type d'étude	Nom du test	Système modèle préférentiel	Code de données (CODO) de l'ARLA	Lignes directrices de l'EPA concernant les tests	Lignes directrices de l'OCDE concernant les tests	Références
4.5 Études spéciales – MAQT	Reproduction sur plusieurs générations (rongeur)	Rat	4.5.1	OPPTS 870.3800	OCDE 416	(OCDE, 2001 d; EPA, 1998k)
	Toxicité pour le développement prénatal (rongeur)	Rat, lapin	4.5.2	OPPTS 870.3700	OCDE 414	(OCDE, 2001 c; EPA, 1998l)
	Toxicité pour le développement prénatal (non-rongeur)		4.5.3			
	Génotoxicité : test de mutation inverse de bactérie	Au moins cinq souches de bactéries (<i>Salmonella typhimurium</i>)	4.5.4	OPPTS 870.5100	OCDE 471	(OCDE, 1997a; EPA, 1998o)
	Génotoxicité : test <i>in vitro</i> de cellule de Mammifère	Les cellules utilisées dans ce test doivent avoir une sensibilité prouvée aux mutagènes chimiques, une grande efficacité de clonage et une fréquence stable de mutants spontanés.	4.5.5	OPPTS 870.5300	OCDE 476	(OCDE, 1997b; EPA, 1998u)

Appendice B (suite)
Exigences relatives aux tests

Type d'étude	Nom du test	Système modèle préférentiel	Code de données (CODO) de l'ARLA	Lignes directrices de l'EPA concernant les tests	Lignes directrices de l'OCDE concernant les tests	Références
4.5 Études spéciales – MAQT (suite)	Génotoxicité : clastogénicité <i>in vitro</i> de Mammifère	Diverses lignées cellulaires, souches cellulaires ou cultures de cellules primaires, y compris des cellules humaines, peuvent être utilisées (p. ex. fibroblastes de hamster chinois, lymphocytes du sang périphérique de l'être humain ou d'autres Mammifères).	4.5.6	OPPTS 870.5375	OECD 473	(OCDE, 1997; EPA, 1998v)
		Diverses lignées cellulaires, souches cellulaires ou cultures de cellules primaires, y compris des cellules humaines				

suite à la page suivante

Appendice B (suite) Exigences relatives aux tests

Type d'étude	Nom du test	Système modèle préférentiel	Code de données (CODO) de l'ARLA	Lignes directrices de l'EPA concernant les tests	Lignes directrices de l'OCDE concernant les tests	Références
4.5 Études spéciales – MAQT (suite)	Génotoxicité : cytogénétique <i>in vivo</i>	Rat, souris	4.5.7	OPPTS 870.5395	OCDE 474	(OCDE, 1997e; EPA, 1998y)
		Rat, souris, hamster chinois		OPPTS 870.5385	OCDE 475	(OCDE, 1997d; EPA, 1998x, 1998ee)
		Sans objet		OPPTS 870.5915		
	Autres études de génotoxicité	Ascomycète (<i>Apergillus nidulans</i>)	4.5.8	OPPTS 870.5140	OCDE 477	(OCDE, 1984b; EPA, 1998p)
		Souris		OPPTS 870.5195	OCDE 478	(OCDE, 1984a; EPA, 1998q)
		Souris		OPPTS 870.5200	OCDE 480	(OCDE, 1986b; EPA, 1998r)
		Ascomycète (<i>Neurospora crassa</i>)		OPPTS 870.5250	OCDE 481	(OCDE, 1986f; EPA, 1998s)
		Mouche du vinaigre (<i>Drosophila melanogaster</i>)		OPPTS 870.5275	OCDE 482	(OCDE, 1986c; EPA, 1998t)
		Hamster chinois		OPPTS 870.5380	OCDE 483	(OCDE, 1997f; EPA, 1998w)
		Rat, souris		OPPTS 870.5450	OCDE 484	(OCDE, 1986e; EPA, 1998z)
Souris	Souris	OPPTS 870.5460	OCDE 485	OCDE 485	(OCDE, 1986a; EPA, 1998aa)	
	Sans objet	OPPTS 870.5500	OECD 486		(US EPA, 1998bb, 1998cc)	

suite à la page suivante

Appendice B (suite)
Exigences relatives aux tests

Type d'étude	Nom du test	Système modèle préférentiel	Code de données (CODO) de l'ARLA	Lignes directrices de l'EPA concernant les tests	Lignes directrices de l'OCDE concernant les tests	Références
4.5 Études spéciales – MAQT (suite)	Diverses lignées cellulaires ou cultures de cellules primaires, y compris des cellules humaines, peuvent être utilisées.	Diverses lignées cellulaires ou cultures de cellules primaires, y compris des cellules humaines, peuvent être utilisées.		OPPTS 870.5550		
		Levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)		OPPTS 870.5575		
	Métabolisme ou toxicocinétique chez les Mammifères (animaux de laboratoire)	Rat	4.5.9	OPPTS 870.7485	OCDE 417	(OCDE, 1984c; EPA, 1998hh)
	Neurotoxicité retardée (poule)	Poule pondeuse domestique (<i>Gallus gallus domesticus</i>)	4.5.10	OPPTS 870.6100	OCDE 418	(OCDE, 1995a, 1995b; EPA, 1998ff)
	Neurotoxicité retardée de 28 jours (poule)		4.5.11		OCDE 419	
	Neurotoxicité aiguë	Rat	4.5.12	OPPTS 870.6200	Sans objet	(OCDE, 1997g; EPA, 1998gg)
	Neurotoxicité au bout de 90 jours		4.5.13		OCDE 424	
	Neurotoxicité pour le développement	Rat	4.5.14	OPPTS 870.6300	OCDE 426	(OCDE, 2007e; EPA, 1998ii)

Références

Références

- Adler *et al.*, 2010 – ADLER, S., T. BROSCARD, S. BREMER, M. CRONIN, G. DASTON, E. GRIGNARD *et al.* *Draft Report on Alternative (Non-Animal) Methods for Cosmetics Testing – Chapter 5: Reproductive Toxicity*, Bruxelles, Belgique, Commission européenne.
- Ahlers *et al.*, 2008 – AHLERS, J., F. STOCK et B. WERSCHKUN. « Integrated testing and intelligent assessment – new challenges under REACH », *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 15, n° 7, p. 565-572.
- ALENA-GTTP, 2009a – GROUPE DE TRAVAIL TECHNIQUE DE L'ACCORD DE LIBRE-ÉCHANGE NORD-AMÉRICAIN SUR LES PESTICIDES. *Rapport des réalisations au cours de la période de 2003 à 2008*.
- ALENA-GTTP, 2009b – GROUPE DE TRAVAIL TECHNIQUE DE L'ACCORD DE LIBRE-ÉCHANGE NORD-AMÉRICAIN SUR LES PESTICIDES. *Groupe de travail technique de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) sur les pesticides : Compte rendu de réunion – Décembre 2009*, Ottawa (Ontario).
- Allanou *et al.*, 1999 – ALLANOU, R., B. G. HANSEN et Y. VAN DER BILT. *Public Availability of Data on EU High Production Volume Chemicals*, Ispra, Italie, Centre conjoint de recherche de la Commission européenne, Institut pour la santé et la protection des consommateurs, Direction générale des produits chimiques.
- Allum *et al.*, 2008 – ALLUM, N., P. STURGIS, D. TABOURAZI et I. BRUNTON-SMITH. « Science knowledge and attitudes across cultures: A meta-analysis », *Public Understanding of Science*, vol. 17, n° 1, p. 35-54.
- Almagor *et al.*, 2003 – ALMAGOR, M., I. IVNITZKI, H. YAFFE et M. BARAS. « Changes in semen quality in Jerusalem between 1990 and 2000: A cross-sectional and longitudinal study », *Archives of Andrology*, vol. 49, n° 2, p. 139-144.
- Andersen, 2003 – ANDERSEN, M. E. « Toxicokinetic modeling and its applications in chemical risk assessment », *Toxicology Letters*, vol. 138, n°s 1-2, p. 9-27.
- Andersen *et al.*, 2002 – ANDERSEN, H. R., A. M. VINGGAARD, T. H. RASMUSSEN, I. M. GJERMANDSEN et E. C. BONEFELD-JORGENSEN. « Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro* », *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 179, n° 1, p. 1-12.
- Andersen et Dennison, 2001 – ANDERSEN, M. E., et J. E. DENNISON. « Mode of action and tissue dosimetry in current and future risk assessments », *Science of the Total Environment*, vol. 274, n°s 1-3, p. 3-14.
- Andersen et Krewski, 2009 – ANDERSEN, M. E., et J. E. DENNISON. « Forum series, Part I. Toxicity testing in the 21st century: Bringing the vision to life », *Toxicological Sciences*, vol. 107, n° 2, p. 324-330.

- Andolz *et al.*, 1999 – ANDOLZ, P., M. A. BIELSA et J. VILA. « Evolution of semen quality in North-eastern Spain: A study in 22,759 infertile men over a 36 year period », *Human Reproduction*, vol. 14, n° 3, p. 731-735.
- Andreu et Pico, 2004 – ANDREU, V., et Y. PICO. « Determination of pesticides and their degradation products in soil: Critical review and comparison of methods », *Trends in Analytical Chemistry*, vol. 23, n°s 10-11, p. 772-789.
- Anello et O'Neill, 1996 – ANELLO, C., et R. T. O'NEILL. « Does research synthesis have a place in drug regulatory policy? Synopsis of issues: Assessment of safety and postmarketing surveillance », *Clinical Research and Regulatory Affairs*, vol. 13, n° 1, p. 13-21.
- Ankley *et al.*, 2010 – ANKLEY, G. T., R. S. BENNETT, R. S. ERICKSON, D. J. HOFF, M. W. HORNUNG, R. D. JOHNSON *et al.* « Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment », *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 29, p. 730-741.
- Ankley et Johnson, 2004 – ANKLEY, G. T., et R. D. JOHNSON. « Small fish models for identifying and assessing the effects of endocrine-disrupting chemicals », *Institute for Laboratory Animal Research Journal*, vol. 45, n° 4, p. 469-483.
- Aptula et Roberts, 2006 – APTULA, A. O., et D. W. ROBERTS. « Mechanistic applicability domains for non-animal-based prediction of toxicological end points: General principles and application to reactive toxicity », *Chemical Research in Toxicology*, vol. 19, n° 8, p. 1097-1105.
- ARLA, 1999 – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. *Directive d'homologation DIR99-03 : Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques*. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/dir99-03/index-fra.php (dernier accès le 2011-09-05).
- ARLA, 2000 – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. Document de principes SPN2000-01 – *Document Technique – Cadre décisionnel pour l'évaluation et la gestion des risques à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/spn2000-01/index-fra.php (dernier accès le 2011-09-05).
- ARLA, 2002 – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. *Document de principes SPN2002-01 – Les priorités en matière de santé infantile à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/spn2002-01/index-fra.php (dernier accès le 2011-09-08).

- ARLA, 2003 – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. Document de principes SPN2003-04 – *Principes généraux sur l'élaboration des évaluations globales du risque et de l'exposition*. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/spn2003-04/index-fra.php (dernier accès le 2011-09-08).
- ARLA, 2005 – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. *Directive d'homologation DIR2005-01 : Lignes directrices concernant la création d'une base de données toxicologiques sur les produits antiparasitaires chimiques*. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/dir2005-01/index-fra.php (dernier accès le 2011-09-05).
- ARLA, 2006a – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. *Document de travail : Abrogation de la norme générale relative à la limite maximale de résidus de 0,1 ppm pour les résidus de pesticides dans les aliments [Règlement B.15.002(1)]*. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/consultations/_dis2006-01/index-fra.php (dernier accès le 2011-10-19).
- ARLA, 2006b – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. *Directive d'homologation DIR2006-02 – Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/dir2006-02/index-fra.php (dernier accès le 2011-09-27).
- ARLA, 2007 – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. *Note réglementaire REG2007-04 – Liste des produits de formulation de l'ARLA*. Adresse URL : http://dsp-psd.tpsgc.gc.ca/collection_2007/pmra-arla/H113-7-2007-4F.pdf (dernier accès le 2011-09-27).
- ARLA, 2008a – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. *Programme de déclaration d'incident relatif aux produits antiparasitaires : Premier rapport annuel*, Ottawa (Ontario), ARLA, Santé Canada.
- ARLA, 2008b – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. *Questions et réponses – Décision de réévaluation finale concernant le 2,4-D*. Adresse URL : http://hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/protect-proteger/use-utiliser/_24d/24d-faq-fra.php (dernier accès le 2011-09-27).
- ARLA, 2008c – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. *Décision de réévaluation : Acide (2,4-dichlorophénoxy)acétique [2,4-D]*. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_decisions/rvd2008-11/index-eng.php (dernier accès le 2011-09-27).

- ARLA, 2008d – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE.
Document de principes SPN2008-01 – Utilisation de facteurs d'incertitude et du facteur issu de la Loi sur les produits antiparasitaires dans l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine.
Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/spn2008-01/index-fra.php (dernier accès le 2011-09-09).
- ARLA, 2009a – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE.
Note d'information : Progrès en matière de réduction au minimum du recours à la limite maximale de résidus générale de 0,1 partie par million pour les résidus de pesticides dans les aliments.
Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_fact-fiche/gmrl-lmrg/index-fra.php (dernier accès le 2011-10-19).
- ARLA, 2009b – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE.
Rapport annuel 2008-2009, Ottawa (Ontario), ARLA, Santé Canada.
- ARLA, 2010a – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE. Liste des produits de formulation de l'ARLA. Adresse URL : http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/collections/collection_2010/arla-pmra/H114-22-2010-fra.pdf (dernier accès le 2011-09-05).
- ARLA, 2010b – AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE.
La réglementation des pesticides au Canada, Ottawa (Ontario), ARLA, Santé Canada.
- ATSDR, 1997 – AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY.
Toxicological Profile for Chlorpyrifos, Atlanta, GA, ATSRD.
- Auger *et al.*, 1995 – AUGER, J., J. M. KUNSTMANN, F. CZYGLIK et P. JOUANNET.
« Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years », *New England Journal of Medicine*, vol. 332, n° 5, p. 281-285.
- Austin *et al.*, 2004 – AUSTIN, C. P., L. S. BRADY, T. R. INSEL et F. S. COLLINS.
« NIH Molecular Libraries Initiative », *Science*, vol. 306, n° 5699, p. 1138-1139.
- Aylward *et al.*, 2010a – AYLWARD, L. L., S. M. HAYS, M. GAGNÉ, A. NONG et K. KRISHNAN. « Biomonitoring equivalents for hexachlorobenzene », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 58, n° 1, p. 25-32.
- Aylward *et al.*, 2010b – AYLWARD, L. L., M. K. MORGAN, T. E. ARBUCKLE, D. B. BARR, C. J. BURNS, B. H. ALEXANDER *et al.* « Biomonitoring data for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in the United States and Canada: Interpretation in a public health risk assessment context using Biomonitoring Equivalents », *Environmental Health Perspectives*, vol. 118, n° 2, p. 177-181.
- Balls, 1994 – BALLS, M. « Replacement of animal procedures: Alternatives in research, education and testing », *Laboratory Animals*, vol. 28, n° 3, p. 193-211.

- Bal-Price et Coecke, 2011 – BAL-PRICE, A. K., et S. COECKE. « Guidance on good cell culture practice (GCCP) », *Cell Culture Techniques, Springer Protocols*, vol. 56, p. 1-25.
- Barcellos-Hoff *et al.*, 2005 – BARCELLOS-HOFF, M. H., C. PARK et E. G. WRIGHT. « Radiation and the microenvironment: Tumorigenesis and therapy », *Nature Reviews Cancer*, vol. 5, n° 11, p. 867-875.
- Barton *et al.*, 2006 – BARTON, H. A., T. P. PASTOOR, K. BAETCKE, J. E. CHAMBERS, J. DILIBERTO, N. G. DOERRER *et al.* « The acquisition and application of absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) data in agricultural chemical safety assessments », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 36, n° 1, p. 9-35.
- Barton *et al.*, 2007 – BARTON, H. A., W. A. CHIU, R. WOODROW SETZER, M. E. ANDERSEN, A. J. BAILER, F. Y. BOIS *et al.* « Characterizing uncertainty and variability in physiologically based pharmacokinetic models: State of the science and needs for research and implementation », *Toxicological Sciences*, vol. 99, n° 2, p. 395-402.
- Basketer *et al.*, 2010 – BASKETER, D., S. CASATI, K. E. ANDERSEN, A. ANGERS-LOUSTAU, A. APTULA, I. KIMBER *et al.* *Draft Report on Alternative (Non-Animal) Methods for Cosmetics Testing – Chapter 2: Skin Sensitisation*, Bruxelles, Belgique, Commission européenne.
- Basrur, 2002a – BASRUR, S. V. *Playing it Safe: Healthy Choice About Lawn Care Pesticides*, Toronto (Ontario), Service de santé publique de Toronto.
- Basrur, 2002b – BASRUR, S. V. *Summary of Public Consultations and Proposed Next Steps in the Phase Out of Non-Essential Outdoor Pesticide Use in Toronto*, Toronto (Ontario), Service de santé publique de Toronto.
- Bassan et Worth, 2008 – BASSAN, A., et A. WORTH. « The integrated use of models for the properties and effects of chemicals by means of a structured workflow », *QSAR & Combinatorial Science*, vol. 27, n° 1, p. 6-20.
- Bassil *et al.*, 2007 – BASSIL, K. L., C. VAKIL, M. SANBORN, D. C. COLE, J. S. KAUR et K. J. KERR. « Cancer health effects of pesticides: Systematic review », *Le médecin de famille canadien*, vol. 53, n° 10, p. 1704-1711.
- Beach *et al.*, 2005 – BEACH, W. A., D. W. EASTER, J. S. GOOD et E. PIGERON. « Disclosing and responding to cancer “fears” during oncology interviews », *Social Science and Medicine*, vol. 60, n° 4, p. 893-910.
- Bendvold, 1989 – BENDVOLD, E. « Semen quality in Norwegian men over a 20-year period », *International Journal of Fertility*, vol. 34, n° 6, p. 401-404.
- Benford *et al.*, 2000 – BENFORD, D. J., A. B. HANLEY, K. BOTTRILL, S. OEHLISCHLAGER, M. BALLS, F. BRANCA *et al.* « Biomarkers as predictive tools in toxicity testing », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 28, p. 119-131.
- Benigni *et al.*, 2009 – BENIGNI, R., O. TCHEREMENSKAIA, V. JELIAZKOV, B. HARDY et R. AFFENTRANGER. *Initial Ontologies for Toxicity Data: OpenTox D3.1 report on Initial Ontologies for Toxicology Data*, projet OpenTox.

- Bergeson, 2009 – BERGESON, L. L. « The endocrine disruptor screening program: Where are we? », *Environmental Quality Management*, vol. 19, n° 1, p. 71-78.
- Bergeson *et al.*, 2008 – BERGESON, L. L., I. DASSA et S. GREEN. « REACH and pesticides: What U.S. exporters may not realize », *Pesticides, Chemical Regulation, and Right-to-Know Committee*, vol. 9, n° 2, p. 7-10.
- Billington *et al.*, 2010 – BILLINGTON, R., R. LEWIS, J. M. MEHTA et I. DEWHURST. « The mouse carcinogenicity study is no longer a scientifically justifiable core data requirement for the safety assessment of pesticides », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 40, n° 1, p. 35-49.
- Blaauboer, 2010 – BLAAUBOER, B. J. « Biokinetic modeling and *in vitro-in vivo* extrapolations », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 13, n°s 2-4, p. 242-252.
- Blackburn *et al.*, 2005 – BLACKBURN, K., J. A. STICKNEY, H. L. CARLSON-LYNCH, P. M. MCGINNIS, L. CHAPPELL et S. P. FELTER. « Application of the threshold of toxicological concern approach to ingredients in personal and household care products », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 43, n° 3, p. 249-259.
- Boobis *et al.*, 2006 – BOOBIS, A. R., S. M. COHEN, V. L. DELLARCO, D. MCGREGOR, M. E. MEEK, C. VICKERS *et al.* « IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 36, p. 781-792.
- Boobis *et al.*, 2008 – BOOBIS, A. R., J. E. DOE, B. HEINRICH-HIRSCH, M. E. MEEK, S. MUNN, M. RUCHIRAWAT *et al.* « IPCS framework for analyzing the relevance of a noncancer mode of action for humans », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 38, p. 87-96.
- Borgert *et al.*, 2004 – BORGERT, C. J., T. F. QUILL, L. S. MCCARTY et A. M. MASON. « Can mode of action predict mixture toxicity for risk assessment? », *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 201, n° 2, p. 85-96.
- Bourguignon et Parent, 2010 – BOURGUIGNON, J. P., et A. S. PARENT. « Early homeostatic disturbances of human growth and maturation by endocrine disrupters », *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 22, n° 4, p. 470-477.
- Box et Draper, 1987 – BOX, G. E. P., et N. R. DRAPER. *Empirical Model-Building and Response Surfaces*, New York, NY, John Wiley & Sons.
- Bradbury, 1995 – BRADBURY, S. P. « Quantitative structure-activity relationships and ecological risk assessment: An overview of predictive aquatic toxicology research », *Toxicology Letters*, vol. 79, n°s 1-3, p. 229-237.
- Bradbury *et al.*, 1990 – BRADBURY, S. P., T. R. HENRY et R. W. CARLSON. « Fish acute toxicity syndromes in the development of mechanism-specific QSARs », dans W. KARCHER et J. DEVILLERS (réd.), *Practical Application of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) in Environmental Chemistry and Toxicology*, Dordrecht, Pays-Bas, Kluwer Academic Publishers, p. 295-315.

- Bradbury *et al.*, 2004 – BRADBURY, S. P., T. FEIJTEL et C. VAN LEEWAN. « Meeting scientific needs of ecological risk assessment in a regulatory context », *Environmental Science and Technology*, vol. 38, n° 23, p. 63a-470a.
- Bray *et al.*, 2004 – BRAY, F., P. MCCARRON et D. M. PARKIN. « The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality », *Breast Cancer Research*, vol. 6, n° 6, p. 229-239.
- Brewer et Colditz, 1999 – BREWER, T., et G. A. COLDITZ. « Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: Current perspectives and future needs », *Journal of the American Medical Association*, vol. 281, n° 9, p. 824-829.
- Briand, 2010 – BRIAND, A. « Reverse onus: An effective and efficient risk management strategy for chemical regulation », *Administration publique du Canada*, vol. 53, n° 4, p. 489-508.
- Bronfman *et al.*, 2009 – BRONFMAN, N. C., E. L. VÁZQUEZ et G. DORANTES. « An empirical study for the direct and indirect links between trust in regulatory institutions and acceptability of hazards », *Safety Science*, vol. 47, p. 686-692.
- Brossard et Nisbet, 2006 – BROSSARD, D., et M. C. NISBET. « Deference to scientific authority among a low information public: Understanding U.S. opinion on agricultural biotechnology », *International Journal of Public Opinion Research*, vol. 19, n° 1, p. 24-52.
- Brown *et al.*, 2009 – BROWN, R., J. CARTER, I. DEWHURST, C. STEPHENSON et S. TESSIER. *Applicability of Thresholds of Toxicological Concern in the Dietary Risk Assessment of Metabolites, Degradation and Reaction Products of Pesticides*, Parme, Italie, EFSA.
- Bruner *et al.*, 1998 – BRUNER, L. H., G. J. CARR, R. D. CURREN et M. CHAMBERLAIN. « Validation of alternative methods for toxicity testing », *Environmental Health Perspectives*, vol. 106 Suppl. 2, p. 477-484.
- Brunk, 2004 – BRUNK, C. G. « Silicone Breasts: The Implant Controversy », dans W. LEISS et D. POWELL (réd.), *Mad Cows and Mother's Milk: The Perils of Poor Risk Communication*, Kingston (Ontario) et Montréal (Québec), Presses universitaires de McGill et Queen's.
- BSE Inquiry, 2000 – BSE INQUIRY. *The BSE Inquiry: The Report*, Londres, Royaume-Uni, Chambre des Communes.
- Bubela *et al.*, 2009 – BUBELA, T., M. C. NISBET, R. BORCHELT, F. BRUNGER, C. CRITCHLEY, E. EINSIEDEL *et al.* « Science communication reconsidered », *Nature Biotechnology*, vol. 27, n° 6, p. 514-518.
- Burns *et al.*, 1990 – BURNS, W., P. SLOVIC, R. KASPERSON, J. KASPERSON, O. RENN et S. EMANI. *Social Amplification of Risk: An Empirical Study*. *Decision Research*, Carson City, NV, Nevada Agency for Nuclear Projects Nuclear Waste Project Office.

- Carlsen *et al.*, 1992 – CARLSEN, E., A. GIWERCMAN, N. KEIDING et N. E. SKAKKEBAEK. « Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years », *British Medical Journal*, vol. 305, n° 6854, p. 609-613.
- Carmichael *et al.*, 2006 – CARMICHAEL, N. G., H. A. BARTON, A. R. BOOBIS, R. L. COOPER, V. L. DELLARCO, N. G. DOERRER *et al.* « Agricultural chemical safety assessment: A multisector approach to the modernization of human safety requirements », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 36, p. 1-7.
- CDC, 2009 – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*, Atlanta, GA, CDC.
- Chalmers et Jackson, 1996 – CHALMERS, J., et T. O. JACKSON. « Risk factors in the appraisal of contaminated property », *The Appraisal Journal*, vol. 64, n° 1, p. 44-58.
- Chapin et Stedman, 2009 – CHAPIN, R. E., et D. B. STEDMAN. « Endless possibilities: Stem cells and the vision for toxicology testing in the 21st century », *Toxicological Sciences*, vol. 112, n° 1, p. 17-22.
- Chilvers, 1992 – CHILVERS, C. E. D. « Cryptorchidism: A prospective study of 7,500 consecutive male births, 1984-8. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group », *Archives of Disease in Childhood*, vol. 67, n° 7, p. 892-899.
- Chilvers *et al.*, 1984 – CHILVERS, C. E. D., M. C. PIKE, D. FORMAN, K. FOGELMAN et M. E. WADSWORTH. « Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1962-81 », *Lancet*, vol. 324, n° 8398, p. 330-332.
- CHO, 2010 – COALITION FOR A HEALTHY OTTAWA. *Private Property Pesticide By-laws In Canada: Population Statistics by Municipality*, Ottawa, (Ontario), CHO.
- Chuang *et al.*, 2010 – CHUANG, H. Y., M. HOFREE et T. IDEKER. « A decade of systems biology », *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, vol. 26, p. 721-744.
- Clarke et Everest, 2006 – CLARKE, J. N., et M. M. EVEREST. « Cancer in the mass print media: Fear, uncertainty and the medical model », *Social Science and Medicine*, vol. 62, n° 10, p. 2591-2600.
- CMFO, 2004 – COLLÈGE DES MÉDECINS DE FAMILLE DE L'ONTARIO. *Pesticides Literature Review*, Toronto (Ontario), CMFO.
- CNRS, 2007 – CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE. *Information Requirements for the Technical Dossier for Registration*. Adresse URL : http://www.prc.cnrs-gif.fr/reach/en/data_requirements.html (dernier accès le 2011-10-16).
- Coecke *et al.*, 2005 – COECKE, S., M. BALLS, G. BOWE, J. DAVIS, G. GSTRANTHALER, T. HARTUNG *et al.* « Guidance on good cell culture practice: A report of the second ECVAM task force on good cell culture practice », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 33, n° 3, p. 261-287.

- Collins *et al.*, 2008 – COLLINS, F. S., G. M. GRAY et J. R. BUCHER. « Toxicology: Transforming environmental health protection », *Science*, vol. 319, n° 5865, p. 906-907.
- Combes *et al.*, 2003 – COMBES, R., M. BARRATT et M. BALLS. « An overall strategy for the testing of chemicals for human hazard and risk assessment under the EU REACH system », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 31, n° 1, p. 7-19.
- Combes *et al.*, 2006 – COMBES, R., M. BALLS, P. ILLING, N. BHOGAL, J. DALE, G. DUVE *et al.* « Possibilities for a new approach to chemicals risk assessment — The report of a FRAME workshop », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 34, p. 621-649.
- Commission européenne, 1991 – COMMISSION EUROPÉENNE. *Communication from the Commission to the Council and the Parliament on the Establishment of a European Centre for the Validation of Alternative Methods* (CEVAM), Bruxelles, Belgique, Commission européenne.
- Commission européenne, 1998 – COMMISSION EUROPÉENNE. *Rapport sur l'application de la directive 67/548/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, de la directive 88/379/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des préparations dangereuses, du règlement (CEE) n° 793/93 concernant l'évaluation et le contrôle des risques présentés par les substances existantes, de la directive 76/769/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses*, Bruxelles, Belgique, Commission européenne.
- Commission européenne, 2001 – COMMISSION EUROPÉENNE. *Review Report for the Active Substance 2,4-D*, Bruxelles, Belgique, Commission européenne, Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs.
- Commission européenne, 2004 – COMMISSION EUROPÉENNE. *Report for Establishing the Timetable for Phasing Out Animal Testing for the Purpose of the Cosmetics Directive*, Bruxelles, Belgique, Commission européenne.
- Commission européenne, 2007 – COMMISSION EUROPÉENNE. *REACH in Brief*, Bruxelles, Belgique, Commission européenne.
- Commission européenne, 2008 – COMMISSION EUROPÉENNE. *Report on the Development, Validation and Legal Acceptance of Alternative Methods to Animal Tests in the Field of Cosmetics*, Bruxelles, Belgique, Commission européenne.
- Commission européenne, 2010 – COMMISSION EUROPÉENNE. *Draft Report on Alternative (Non-Animal) Methods for Cosmetics Testing: Current Status and Future Prospects 2010: Public Consultation*, Bruxelles, Belgique, Commission européenne.

- Congrès des États-Unis, 2010 – UNITED STATES CONGRESS. Toxic Chemicals Safety Act of 2010: *A Bill to amend the Toxic Chemicals Safety Act*, Washington, DC, Congrès des États-Unis.
- Cooper *et al.*, 2006 – COOPER, R. L., J. C. LAMB, S. M. BARLOW, K. BENTLEY, A. M. BRADY, N. G. DOERRER *et al.* « A tiered approach to life stages testing for agricultural chemical safety assessment », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 36, n° 1, p. 69-98.
- Coppin *et al.*, 2002 – COPPIN, D. M., B. W. EISENHAUER et R. S. KRANNICH. « Is pesticide use socially acceptable? A comparison between urban and rural settings », *Social Science Quarterly*, vol. 83, n° 1, p. 379-394.
- Cour suprême du Canada, 2001 – COUR SUPRÊME DU CANADA. *114957 Canada Ltée (Spraytech, Société d'arrosage) c. Hudson (Ville)*, [2001] 2 R.C.S. 241, 2001 CSC 40.
- Covello, 1983 – COVELLO, V. T. « The perception of technological risks: A literature review », *Technological Forecasting and Social Change*, vol. 23, n° 4, p. 285-297.
- Covello, 1992 – COVELLO, V. T. « Risk Communication: An Emerging Area of Health Communication Research », dans S. A. DEETZ (éd.), *Communications Yearbook*, Newbury Park, CA, Sage Publications, p. 359-373.
- Cox et Surgan, 2006 – COX, C., et M. SURGAN. « Unidentified inert ingredients in pesticides: Implications for human and environmental health », *Environmental Health Perspectives*, vol. 114, n° 12, p. 1803-1806.
- Cramer *et al.*, 1978 – CRAMER, G. M., R. A. FORD et R. L. HALL. « Estimation of toxic hazard: A decision tree approach », *Food and Cosmetics Toxicology*, vol. 16, n° 3, p. 255-276.
- Creton *et al.*, 2010 – CRETON, S., P. PRIETO, A. BOOBIS, W. DEKANT, J. KLEINJANS, H. KOMULAINEN *et al.* Draft Report on Alternative (Non-Animal) *Methods for Cosmetics Testing – Chapter 1: Repeat Dose Toxicity*. Bruxelles, Belgique, Commission européenne.
- Cronin *et al.*, 2003 – CRONIN, M. T. D., J. S. JAWORSKA, J. D. WALKER, M. H. COMBER, C. D. WATTS et A. P. WORTH. « Use of QSARs in international decision-making frameworks to predict health effects of chemical substances », *Environmental Health Perspectives*, vol. 111, n° 10, p. 1391-1401.
- Cros, 1863 – CROS, A. F. A. *Action de l'alcool amylique sur l'organisme*. Strasbourg, France, Université de Strasbourg.
- Crump, 1984 – CRUMP, K. S. « A new method for determining allowable daily intakes », *Fundamental and Applied Toxicology*, vol. 4, n° 5, p. 854-871.
- Csete, 2005 – CSETE, M. « Oxygen in the cultivation of stem cells », *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1049, p. 1-8.

- CTG, 2010 – COMPUTATIONAL TOXICOLOGY GROUP. *Applicability of QSAR Analysis to the Evaluation of the Toxicological Relevance of Metabolites and Degradates of Pesticide Active Substances for Dietary Risk Assessment*, Parme, Italie, EFSA.
- Curwin *et al.*, 2007 – CURWIN, B. D., M. J. HEIN, W. T. SANDERSON, C. STRILEY, D. HEEDERIK, H. KROMHOUT *et al.* « Pesticide dose estimates for children of Iowa farmers and non-farmers », *Environmental Research*, vol. 105, n° 3, p. 307-315.
- Cushman, 2005 – CUSHMAN, R. *Note de service*, rapport du médecin en chef en santé publique au conseil municipal, Ottawa (Ontario).
- Damstra, 2003 – DAMSTRA, T. « Endocrine disrupters: The need for a refocused vision », *Toxicological Sciences*, vol. 74, n° 2, p. 231-232.
- Dardenne *et al.*, 2008 – DARDENNE, F., S. VAN DONGEN, I. NOBELS, R. SMOLDERS, W. DE COEN et R. BLUST. « Mode of action clustering of chemicals and environmental samples on the bases of bacterial stress gene inductions », *Toxicological Sciences*, vol. 101, n° 2, p. 206-214.
- Daston *et al.*, 2003 – DASTON, G. P., J. C. COOK et R. J. KAVLOCK. « Uncertainties for endocrine disrupters: Our view on progress », *Toxicological Sciences*, vol. 74, n° 2, p. 245-252.
- Daston *et al.*, 2010 – DASTON, G. P., R. E. CHAPIN, A. R. SCIALLI, A. H. PIERSMA, E. W. CARNEY, J. M. ROGERS *et al.* « A different approach to validating screening assays for developmental toxicity », *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, vol. 89, n° 6, p. 526-530.
- Dellarco *et al.*, 2010a – DELLARCO, V. L., T. HENRY, P. SAYRE, J. SEED et S. P. BRADBURY. « Meeting the common needs of a more effective and efficient testing and assessment paradigm for chemical risk management », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 13, n°s 2-4, p. 347-360.
- Dellarco *et al.*, 2010b – DELLARCO, V. L., J. ROWLAND et B. MAY. « A retrospective analysis of toxicity studies in dogs and impact on the chronic reference dose for conventional pesticide chemicals », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 40, p. 16-23.
- Dellarco et Baetcke, 2005 – DELLARCO, V. L., et K. BAETCKE. « A risk assessment perspective: Application of mode of action and human relevance frameworks to the analysis of rodent tumor data », *Toxicological Sciences*, vol. 86, n° 1, p. 1-3.
- de Wolf *et al.*, 2007 – DE WOLF, W., M. COMBER, P. DOUBEN, S. GIMENO, M. HOLT, M. LEONARD *et al.* « Animal use replacement, reduction, and refinement: Development of an integrated testing strategy for bioconcentration of chemicals in fish », *Integrated Environmental Assessment and Management*, vol. 3, n° 1, p. 3-17.

- DeWoskin *et al.*, 2007 – DEWOSKIN, R. S., J. C. LIPSCOMB, C. THOMPSON, W. A. CHIU, P. SCHLOSSER, C. SMALLWOOD *et al.* « Pharmacokinetic/Physiologically Based Pharmacokinetic Models in Integrated Risk Information Systems Assessments », dans J. C. LIPSCOMB et E. V. OHANIAN (éd.), *Toxicokinetics and Risk Assessment*, 1^{ère} édition, New York, NY, Informa Healthcare USA Inc.
- Dich *et al.*, 1997 – DICH, J., S. H. ZAHM, A. HANBERG et H. O. ADAMI. « Pesticides and cancer », *Cancer Causes and Control*, vol. 8, n° 3, p. 420-443.
- Dix *et al.*, 2007 – DIX, D. J., K. A. HOUCK, M. T. MARTIN, A. M. RICHARD, R. W. SETZER et R. J. KAVLOCK. « The ToxCast program for prioritizing toxicity testing of environmental chemicals », *Toxicological Sciences*, vol. 95, n° 1, p. 5-12.
- Doe *et al.*, 2006 – DOE, J. E., A. R. BOOBIS, A. BLACKER, V. DELLARCO, N. G. DOERRER, C. FRANKLIN *et al.* « A tiered approach to systemic toxicity testing for agricultural chemical safety assessment », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 36, n° 1, p. 37-68.
- Dominion du Canada, 1927 – DOMINION DU CANADA. *Agricultural Economic Poisons Act*, S.C. 1927.
- Dominion du Canada, 1939 – DOMINION DU CANADA. *Pest Control Products Act*, S.C. 1939.
- Douglas et Wildavsky, 1982 – DOUGLAS, M., et A. B. WILDAVSKY. *Risk and Culture: An Essay on the Selection of Technical and Environmental Dangers*, Berkeley, CA, Presses de l'Université de la Californie.
- Dyson, 1958 – DYSON, F. J. « Innovation in physics », *Scientific American*, vol. 199, n° 3, p. 74-82.
- ECB, 2006 – BUREAU EUROPÉEN DES PRODUITS CHIMIQUES. *Manual of Decisions for Implementation of the Sixth and Seventh Amendments to Directive 67/548/EEC on Dangerous Substances (Directives 79/831/EEC and 92/32/EEC)*. *Non Confidential Version*, Institut pour la santé et la protection des consommateurs.
- ECHA, 2008 – AGENCE EUROPÉENNE DES PRODUITS CHIMIQUES. *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment*, ECHA.
- ECHA, 2010 – AGENCE EUROPÉENNE DES PRODUITS CHIMIQUES. *List of Pre-Registered Substances*. Adresse URL : <http://apps.echa.europa.eu/preregistered/pre-registered-sub.aspx> (dernier accès le 2011-09-27).
- Edwards et Preston, 2008 – EDWARDS, S. W., et R. J. PRESTON. « Systems biology and mode of action-based risk assessment ». *Toxicological Sciences*, vol. 106, n° 2, p. 312-318.
- EFSA, 2009a – AUTORITÉ EUROPÉENNE DE SÉCURITÉ DES ALIMENTS. *Applicability of Thresholds of Toxicological Concern in the Dietary Risk Assessment of Metabolites, Degradation and Reaction Products of Pesticides*, Parme, Italie, EFSA.

- EFSA, 2009b – AUTORITÉ EUROPÉENNE DE SÉCURITÉ DES ALIMENTS. *L'Autorité européenne de sécurité des aliments en bref*, Parme, Italie, EFSA.
- EFSA, 2009c – AUTORITÉ EUROPÉENNE DE SÉCURITÉ DES ALIMENTS. « Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment », *The EFSA Journal*, vol. 1150, p. 1-72.
- Elbaz *et al.*, 2004 – ELBAZ, A., C. LEVECQUE, J. CLAVEL, J. S. VIDAL, F. RICHARD, P. AMOUYEL *et al.* « CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease », *Annals of Neurology*, vol. 55, n° 3, p. 430-434.
- Elespuru *et al.*, 2009 – ELESURU, R. K., R. AGARWAL, A. H. ATRAKCHI, C. A. BIGGER, R. H. HEFLICH, D. R. JAGANNATH *et al.* « Current and future application of genetic toxicity assays: The role and value of *in vitro* mammalian assays », *Toxicological Sciences*, vol. 109, p. 172-179.
- Ellsberg, 1961 – ELLSBERG, D. « Risk, ambiguity, and the savage axioms », *Quarterly Journal of Economics*, vol. 75, n° 4, p. 643-669.
- Enoch *et al.*, 2008 – ENOCH, S. J., M. T. D. CRONIN, T. W. SCHULTZ et J. C. MADDEN. « Quantitative and mechanistic read across for predicting the skin sensitization potential of alkenes acting via Michael addition », *Chemical Research in Toxicology*, vol. 21, n° 2, p. 513-520.
- Enoch *et al.*, 2009 – ENOCH, S. J., M. T. D. CRONIN, J. C. MADDEN et M. HEWITT. « Formation of structural categories to allow for read-across for teratogenicity », *QSAR & Combinatorial Science*, vol. 28, n°s 6-7, p. 696-708.
- Enoch et Cronin, 2010 – ENOCH, S. J., et M. T. D. CRONIN. « A review of the electrophilic reaction chemistry involved in covalent DNA binding », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 40, n° 8, p. 728-748.
- Environnement Canada, 1994 – ENVIRONNEMENT CANADA. *LCPE – Rapport pour la période d'avril 1993 à mars 1994*. Ottawa (Ontario), Environnement Canada.
- Environnement Canada, 2006 – ENVIRONNEMENT CANADA. *Critères et processus de catégorisation écologique*. Adresse URL : http://www.ec.gc.ca/substances/ese/fre/LIS/cat_criteria_process.cfm (dernier accès le 2011-10-15).
- Environnement Canada, 2010 – ENVIRONNEMENT CANADA. *Liste intérieure des substances*. Adresse URL : <http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=Fr&n=5F213FA811> (dernier accès le 2011-10-15).
- EPA, 1996 – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.1200: Acute Dermal Toxicity*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998a – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee (EDSTAC) Final Report*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998b – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.1300: Acute Inhalation Toxicity*, Washington, DC, EPA.

- EPA, 1998c – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.2400: Acute Eye Irritation*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998d – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.2500: Acute Dermal Irritation*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998e – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.3100: 90-Day Oral Toxicity in Rodents*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998f – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.3150: 90-Day Oral Toxicity in Nonrodents*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998g – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.3200: 21/28-Day Dermal Toxicity*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998h – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.3250: 90-Day dermal Toxicity*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998i – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.3465: 90-Day Inhalation Toxicity*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998j – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.3700: Prenatal Developmental Toxicity Study*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998k – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.3800: Reproduction and Fertility Effects*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998l – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.4100: Chronic Toxicity*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998m – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.4200: Carcinogenicity*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998n – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.4300: Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998o – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5100: Bacterial Reverse Mutation Test*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998p – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5140: Gene Mutation in Aspergillus nidulans*, Washington, DC, EPA.

- EPA, 1998q – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5195: Mouse Biochemical Specific Locus Test*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998r – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5200: Mouse Visible Specific Locus Test*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998s – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5250: Gene Mutation in Neurospora crassa*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998t – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5275: Sex-linked Recessive Lethal Test in Drosophila melanogaster*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998u – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5300: In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998v – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5375: In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998w – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5380: Mammalian Spermatogonial Chromosome Aberration Test*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998x – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5385: Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998y – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5395: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998z – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5450: Rodent Dominant Lethal Assay*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998aa – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5460: Rodent Heritable Translocation Assays*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998bb – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5500: Bacterial DNA Damage or Repair Tests*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998cc – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5575: Mitotic Gene Conversion in Saccharomyces cerevisiae*, Washington, DC, EPA.

- EPA, 1998dd – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5900: In vitro Sister Chromatid Exchange Assay*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998ee – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5915: In vivo Sister Chromatid Exchange Assay*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998ff – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.6100: Acute and 28-Day Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998gg – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.6200: Neurotoxicity Screening Battery*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 1998hh – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.7485: Metabolism and Pharmacokinetics*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2000 – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.3050: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2002a – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.1100: Acute Oral Toxicity*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2002b – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Organophosphate Pesticides: Revised Cumulative Risk Assessment*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2003a – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *A Framework for a Computational Toxicology Research Program in ORD (No. EPA600/R-03/65)*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2003b – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.2600: Skin Sensitization*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2005 – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2006 – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2007a – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. 2,4-D, 2,4-DP, and 2,4-DB; *Decision Not to Initiate Special Review*. Adresse URL : <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2007/August/Day-08/p15109.htm> (dernier accès le 2011-09-27).

- EPA, 2007b – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Draft List of Initial Pesticide Active Ingredients and Pesticide Inerts to be Considered for Screening Under the Federal Food, Drug, and Cosmetics Act*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2009a – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP); Announcing the Availability of the Tier 1 Screening Battery and Related Test Guidelines*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2009b – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 870.1100: Amphibian Metamorphosis (Frog)*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2009c – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 890.1150: Androgen Receptor Binding (Rat Prostate Cytosol)*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2009d – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 890.1200: Aromatase (Human Recombinant)*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2009e – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 890.1250: Estrogen Receptor Binding Assay using Rat Uterine Cytosol (ER-RUC)*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2009f – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 890.1300: Estrogen Receptor Transcriptional Activation (Human Cell Line HeLa 9903)*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2009g – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 890.1350: Fish Short-Term Reproduction Assay*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2009h – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 890.1400: Hershberger Bioassay*. Adresse URL : <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPPT-2009-0576-0008> (dernier accès le 2011-11-04).
- EPA, 2009i – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 890.1450: Pubertal Development and Thyroid Function in Intact Juvenile/Peripubertal Female Rats*. Adresse URL : <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPPT-2009-0576-0009> (dernier accès le 2011-11-04).
- EPA, 2009j – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 890.1500: Pubertal Development and Thyroid Function in Intact Juvenile/Peripubertal Male Rats*. Adresse URL : <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPPT-2009-0576-0010> (dernier accès le 2011-11-04).

- EPA, 2009k – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 890.1550: Steroidogenesis (Human Cell Line H295R)*. Adresse URL : <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPPT-2009-0576-0011> (dernier accès le 2011-11-04).
- EPA, 2009l – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 890.1600: Uterotrophic Assay*. Adresse URL : <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPPT-2009-0576-0012> (dernier accès le 2011-11-04).
- EPA, 2009m – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Final List of Initial Pesticide Active Ingredients and Pesticide Inert Ingredients to be Screened Under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2009n – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Inert Ingredients Permitted in Pesticide Products*. Adresse URL : <http://www.epa.gov/opprd001/inerts/> (dernier accès le 2011-09-27).
- EPA, 2009o – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *OCSPH Harmonized Test Guidelines: Series 890 – Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines*. Adresse URL : http://www.epa.gov/ocsp/pubs/frs/publications/Test_Guidelines/series890.htm (dernier accès le 2011-10-19).
- EPA, 2009p – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Toward a Common Effects Characterization Methodology: Scoping Document. OPP-OW Common Effects Assessment Methodology*. Adresse URL : http://www.epa.gov/oppefed1/cwa_fifra_effects_methodology/scope.html (dernier accès le 2011-10-19).
- EPA, 2009q – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *The U.S. Environmental Protection Agency's Strategic Plan for Evaluating the Toxicity of Chemicals*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2009r – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *The Use of Structure-Activity Relationships of Estrogen Binding Affinity to Support Prioritization of Pesticide Inert Ingredients and Antimicrobial Pesticides for Screening and Testing*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2010a – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Development and Evaluation of Ecotoxicity Predictive Tools. OPP-OW Common Effects Assessment Methodology*. Adresse URL : http://www.epa.gov/oppefed1/cwa_fifra_effects_methodology/presentations/predictive_tools.html (dernier accès le 2011-10-19).

- EPA, 2010b – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Draft Framework and Case Studies on Atrazine, Human Incidents, and the Agricultural Health Study: Incorporation of Epidemiology and Human Incident Data into Human Health Risk Assessment*. Adresse URL : <http://edocket.access.gpo.gov/2009/E9-27671.htm> (dernier accès le 2011-09-28).
- EPA, 2010c – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Draft Framework for Incorporating Human Epidemiologic & Incident Data in Health Risk Assessment*. Adresse URL : <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0851-0004> (dernier accès le 2011-09-30).
- EPA, 2010d – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP)*. Adresse URL : <http://www.epa.gov/scipoly/oscpendo/index.htm> (dernier accès le 2011-10-18).
- EPA, 2010e – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Endocrine Disruptor Screening Program; Second List of Chemicals for Tier 1 Screening*. Adresse URL : <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2010-11-17/pdf/2010-28818.pdf> (dernier accès le 2011-10-18).
- EPA, 2010f – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *EPA Response to BP Spill in the Gulf of Mexico: Questions and Answers on Dispersants*. Adresse URL : <http://www.epa.gov/bpspill/dispersants-qanda.html#toxtestqanda> (dernier accès le 2011-10-19).
- EPA, 2010g – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Fact Sheets on New Active Ingredients*. Adresse URL : <http://www.epa.gov/opprd001/factsheets/> (dernier accès le 2011-11-04).
- EPA, 2010h – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Hazard Characterizations. Chemical Assessment and Management Program (ChAMP)*. Adresse URL : <http://www.epa.gov/champ/pubs/hpv/hazard.html> (dernier accès le 2011-10-18).
- EPA, 2010i – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *New Chemicals*. Adresse URL : <http://www.epa.gov/oppt/newchems/> (dernier accès le 2011-10-18).
- EPA, 2010j – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *OCSPH Harmonized Test Guidelines: Series 870 – Health Effects Test Guidelines*. Adresse URL : http://www.epa.gov/ocspp/pubs/frs/publications/Test_Guidelines/series870.htm (dernier accès le 2011-09-08).
- EPA, 2010k – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *EPA Releases First Round of Toxicity Testing Data for Eight Oil Dispersants, communiqué de presse*. Adresse URL : <http://yosemite.epa.gov/opa/admpress.nsf/d0cf6618525a9efb85257359003fb69d/2b73ee902b54e4f585257752006591fd!OpenDocument> (dernier accès le 2011-10-19).

- EPA, 2010l – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Sustainable Futures. Pollution Prevention and Toxics*. Adresse URL : <http://www.epa.gov/oppt/sf/> (dernier accès le 2011-09-08).
- EPA, 2010m – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *TSCA New Chemicals Program (NCP) Chemical Categories*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2010n – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Weight of Evidence Guidance: Evaluating Results of EDSP Tier 1 Screening to Identify Candidate Chemicals for Tier 2 Testing. Draft for Public Comment*, Washington, DC, EPA.
- EPA, 2011 – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *FY 2012 EPA Budget in Brief*, No. EPA-190-S11-001, Washington, DC, EPA.
- ESAC, 2007 – COMITÉ CONSULTATIF SCIENTIFIQUE DU CEVMA. *ESAC Statement on the Conclusions of the ICCVAM Retrospective Study on Organotypic in vitro Assays as Screening Tests to Identify Potential Ocular Corrosives and Severe Irritants as Determined by the EPA, EU(R41), and UN GHS Classifications in a Tiered Testing Strategy, as Part of a Weight of Evidence Approach*. Ispra, Italie, CEVMA.
- ESAC, 2009 – COMITÉ CONSULTATIF SCIENTIFIQUE DU CEVMA. *Statement on the Scientific Validity of Cytotoxicity/Cell-function Based in vitro Assays for Eye Irritation Testing*, Ispra, Italie, CEVMA.
- Espie *et al.*, 2009 – ESPIE, P., D. TYTGAT, M. L. SARGENTINI-MAIER, I. POGGESI et J. B. WATELET. « Physiologically based pharmacokinetics (PBPK) », *Drug Metabolism Reviews*, vol. 41, n° 3, p. 391-407.
- FAO, 1985 – ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ALIMENTATION ET L'AGRICULTURE. *Guidelines of the Registration and Control of Pesticides*, Rome, Italie, FAO.
- FAO, 2005 – ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ALIMENTATION ET L'AGRICULTURE. *Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides*, Rome, Italie, FAO.
- FDA, 1995 – UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. « Food additives: Threshold of regulation for substances used in food-contact articles », *Federal Register*, vol. 60, n° 136, p. 36582-36596.
- FDA, 2004 – UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Innovation or Stagnation? — Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*, Silver Spring, MD, FDA.
- Feki *et al.*, 2009 – FEKI, N. C., N. ABID, A. REBAI, A. SELLAMI, B. B. AYED, M. GUERMAZI *et al.* « Semen quality decline among men in infertile relationships: Experience over 12 years in the South of Tunisia », *Journal of Andrology*, vol. 30, n° 5, p. 541-547.

- Felter *et al.*, 2009 – FELTER, S., R. W. LANE, M. E. LATULIPPE, G. C. LLEWELLYN, S. S. OLIN, J. A. SCIMECA *et al.* « Refining the threshold of toxicological concern (TTC) for risk prioritization of trace chemicals in food », *Food and Chemical Toxicology*, vol. 47, n° 9, p. 2236-2246.
- Fife et Wright, 2000 – FIFE, B. L., et E. R. WRIGHT. « The dimensionality of stigma: A comparison of its impact on the self of persons with HIV/AIDS and cancer », *Journal of Health and Social Behavior*, vol. 41, n° 1, p. 50-67.
- Foster *et al.*, 2004 – FOSTER, W. G., M. S. NEAL et E. V. YOUNGLAI. « Endocrine disrupters and ovarian function », *International Congress Series*, vol. 1266, p. 126-132.
- FPT-CLAP, 2007 – COMITE FEDERAL, PROVINCIAL ET TERRITORIAL SUR LA LUTTE ANTIPARASITAIRE ET LES PESTICIDES. *Système harmonisé de classification des pesticides au Canada – Proposition concernant les pesticides à usage domestique*. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt_formats/pacrb-dgapcr/pdf/pest/part/fpt/wg-gt/ciwg-gtccp-class-fra.pdf (dernier accès le 2911-09-06).
- Frawley, 1967 – FRAWLEY, J. P. « Scientific evidence and common sense as a basis for food packaging regulations », *Food and Chemical Toxicology*, vol. 5, p. 293-308.
- Frewer, 1999 – FREWER, L. J. « Risk perception, social trust, and public participation in strategic decision making: Implications for emerging technologies », *Ambio*, vol. 28, n° 6, p. 569-574.
- Frewer et Salter, 2002 – FREWER, L. J., et B. SALTER. « Public attitudes, scientific advice and the politics of regulatory policy: The case of BSE », *Science and Public Policy*, vol. 29, n° 2, p. 137-145.
- Gangwal, 2010 – GANGWAL, S. (producteur). *Incorporating exposure information into Toxicological Priority Index (ToxPI) for chemical prioritization*. Adresse URL : http://www.epa.gov/ncct/expocast/files/Gangwal_04-01-2010.pdf (dernier accès le 2011-10-18).
- Garabrant *et al.*, 2009 – GARABRANT, D. H., L. L. AYLWARD, S. BERENT, Q. CHEN, C. TIMCHALK, C. J. BURNS *et al.* « Cholinesterase inhibition in chlorpyrifos workers: Characterization of biomarkers of exposure and response in relation to urinary TCPy », *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, vol. 19, n° 7, p. 634-642.
- Gardner, 2008 – GARDNER, D. *Risk: The Science and Politics of Fear*, Toronto (Ontario), McClelland & Stewart Ltd.
- Geller, 2010 – GELLER, A. M. *Introduction to and Overview of ORD's Stochastic Human Exposure and Dose Simulation Model for Multimedia, Multiroute/ Pathway Chemicals*, Crystal City, VA, SHEDS-Multimedia.

- Genschow *et al.*, 1999 – GENSCHOW, E., G. SCHOLZ, N. A. BROWN, A. H. PIERSMA, M. BRADY, N. CLEMANN *et al.* « Development of prediction models for three *in vitro* embryotoxicity tests which are evaluated in an ECVAM validation study », *ALTEX*, vol. 16, n° 2, p. 73-83.
- Genschow *et al.*, 2002 – GENSCHOW, E., H. SPIELMANN, G. SCHOLZ, A. SEILER, N. BROWN, A. PIERSMA *et al.* « The ECVAM international validation study on *in vitro* embryotoxicity tests: Results of the definitive phase and evaluation of prediction models », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 30, n° 2, p. 151-176.
- Genschow *et al.*, 2004 – GENSCHOW, E., H. SPIELMANN, G. SCHOLZ, I. POHL, A. SEILER, N. CLEMANN *et al.* « Validation of the embryonic stem cell test in the international ECVAM validation study on three *in vitro* embryotoxicity tests », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 32, n° 3, p. 209-244.
- Gerberick *et al.*, 2008 – GERBERICK, F., M. ALEKSIC, D. BASKETTER, S. CASATI, A. T. KARLBERG, P. KERN *et al.* « Chemical reactivity measurement and the predictive identification of skin sensitizers », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 36, p. 215-242.
- Gouvernement de l'Ontario, 2008 – GOUVERNEMENT DE L'ONTARIO. *Projet de loi 64 – Loi de 2008 sur l'interdiction des pesticides utilisés à des fins esthétiques.*
- Gouvernement de l'Ontario, 2009 – GOUVERNEMENT DE L'ONTARIO. *Loi sur les pesticides – Règlement de l'Ontario 63/09.*
- Gouvernement des États-Unis, 1910 – UNITED STATES GOVERNMENT. *Federal Insecticide Act of 1910.*
- Gouvernement des États-Unis, 1972a – UNITED STATES GOVERNMENT. *Clean Water Act (CWA).*
- Gouvernement des États-Unis, 1972b – UNITED STATES GOVERNMENT. *Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA).*
- Gouvernement des États-Unis, 1973 – UNITED STATES GOVERNMENT. *Endangered Species Act.*
- Gouvernement des États-Unis, 1974 – UNITED STATES GOVERNMENT. *Safe Drinking Water Act (SDWA).*
- Gouvernement des États-Unis, 1976 – UNITED STATES GOVERNMENT. *Toxic Substances Control Act (TSCA).*
- Gouvernement des États-Unis, 1996a – UNITED STATES GOVERNMENT. *Food Quality Protection Act of 1996.*
- Gouvernement des États-Unis, 1996b – UNITED STATES GOVERNMENT. *Safe Drinking Water Act Amendments of 1996.*
- Gouvernement du Canada, 1969 – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi sur les produits antiparasitaires*, C-157, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 1975 – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi sur les contaminants de l'environnement*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.

- Gouvernement du Canada, 1982 – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi constitutionnelle*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 1985a – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi sur les engrais*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 1985b – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi sur les pêches*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 1985c – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi sur les aliments et drogues*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 1985d – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi sur l'indemnisation du dommage causé par des pesticides*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 1992 – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi de 1992 sur le transport des marchandises dangereuses*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 1994a – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi de 1994 sur la convention concernant les oiseaux migrateurs*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 1994b – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 1999 – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 2002a – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi sur les produits antiparasitaires*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 2002b – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Loi sur les espèces en péril*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 2005 – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères)*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Canada, 2006a – GOUVERNEMENT DU CANADA. « Avis d'intention d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures d'évaluation et de gestion des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement », *Gazette du Canada, Partie I*, vol. 140, n° 49, p. 4109-4116.
- Gouvernement du Canada, 2006b – GOUVERNEMENT DU CANADA. « Règlement sur les produits antiparasitaires », *Gazette du Canada, Partie II*, vol. 140, n° 13, p. 646-695.
- Gouvernement du Canada, 2009 – GOUVERNEMENT DU CANADA. *Codification – Loi sur les produits antiparasitaires, chapitre P-9*, Ottawa (Ontario), ministère de la Justice.
- Gouvernement du Nouveau-Brunswick, 2009 – GOUVERNEMENT DU NOUVEAU-BRUNSWICK. « Utilisations de pesticides interdites et restreintes – *Loi sur le contrôle des pesticides* ». *Gazette Royale*, vol. 167, 16 décembre, p. 2016-2017.

- Gouvernement du Québec, 1998 – GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. *Loi sur l'Institut national de santé publique du Québec*, Gouvernement du Québec.
- Gouvernement du Québec, 2002 – GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. *Code de gestion des pesticides*. Adresse URL : http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/P_9_3/P9_3R1.htm (dernier accès le 2011-09-06).
- Gray *et al.*, 2001 – GRAY, L. E., J. OSTBY, J. FURR, C. J. WOLF, C. LAMBRIGHT, L. PARKS *et al.* « Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals », *Human Reproduction Update*, vol. 7, n° 3, p. 248-264.
- Grindon *et al.*, 2006 – GRINDON, C., R. COMBES, M. T. CRONIN, D. W. ROBERTS et J. F. GARROD. « Integrated decision-tree testing strategies for environmental toxicity with respect to the requirements of the EU REACH legislation », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 34, n° 6, p. 651-664.
- Grindon *et al.*, 2008a – GRINDON, C., R. COMBES, M. T. CRONIN, D. W. ROBERTS et J. F. GARROD. « Integrated decision-tree testing strategies for developmental and reproductive toxicity with respect to the requirements of the EU REACH legislation », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 36, n° 1, p. 65-80.
- Grindon *et al.*, 2008b – GRINDON, C., R. COMBES, M. T. CRONIN, D. W. ROBERTS et J. F. GARROD. « Integrated decision-tree testing strategies for skin corrosion and irritation with respect to the requirements of the EU REACH legislation », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 36, n° S1, p. 65-74.
- Grindon *et al.*, 2008c – GRINDON, C., R. COMBES, M. T. CRONIN, D. W. ROBERTS et J. F. GARROD. « An integrated decision-tree testing strategy for eye irritation with respect to the requirements of the EU REACH legislation », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 36, n° S1, p. 111-122.
- Grindon *et al.*, 2008d – GRINDON, C., R. COMBES, M. T. CRONIN, D. W. ROBERTS et J. F. GARROD. « An integrated decision-tree testing strategy for repeat dose toxicity with respect to the requirements of the EU REACH legislation », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 36, n° 1, p. 93-101.
- Grindon *et al.*, 2008e – GRINDON, C., R. COMBES, M. T. CRONIN, D. W. ROBERTS et J. F. GARROD. « An integrated decision-tree testing strategy for skin sensitisation with respect to the requirements of the EU REACH legislation », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 36, n° S1, p. 75-89.
- Grove-White *et al.*, 2000 – GROVE-WHITE, R., P. MACNAUGHTEN et B. WYNNE. *Wising Up: The Public and New Technologies*, Lancaster, Royaume-Uni, Center for the Study of Environmental Change, Université de Lancaster.
- Grun et Blumberg, 2009 – GRUN, F., et B. BLUMBERG. « Endocrine disrupters as obesogens », *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 304, n° 1-2, p. 19-29.

- Grunfeld et Bonefeld-Jorgensen, 2004 – GRUNFELD, H. T., et E. C. BONEFELD-JORGENSEN. « Effect of in vitro estrogenic pesticides on human oestrogen receptor alpha and beta mRNA levels », *Toxicology Letters*, vol. 151, n° 3, p. 467-480.
- Gubbels-van Hal *et al.*, 2005 – GUBBELS-VAN HAL, W. M., B. J. BLAAUBOER, H. M. BARENTSEN, M. A. HOITINK, I. A. MEERTS et J. C. VAN DER HOEVEN. « An alternative approach for the safety evaluation of new and existing chemicals, an exercise in integrated testing », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 42, n° 3, p. 284-295.
- Gutendorf et Westendorf, 2001 – GUTENDORF, B., et J. WESTENDORF. « Comparison of an array of in vitro assays for the assessment of the estrogenic potential of natural and synthetic estrogens, phytoestrogens and xenoestrogens », *Toxicology*, vol. 166, n°s 1-2, p. 79-89.
- Hagen, 2000 – HAGEN, J. B. « The origins of bioinformatics ». *Nature Reviews Genetics*, vol. 1, n° 3, p. 231-236.
- Hamburg, 2010 – HAMBURG, M. A. « Advancing regulatory science », *Science*, vol. 331, n° 6020, p. 987.
- Hansch et Leo, 1979 – HANSCH, C., et A. LEO. *Substituent Constants for Correlational Analysis in Chemistry and Biology*, New York, NY, John Wiley & Sons Inc.
- Hardy *et al.*, 2010 – HARDY, B., N. DOUGLAS, C. HELMA, M. RAUTENBERG, N. JELIAZKOVA, V. JELIAZKOV *et al.* « Collaborative development of predictive toxicology applications », *Journal of Chemoinformatics*, vol. 2, n° 1, 7.
- Hartung, 2009 – HARTUNG, T. « Toxicology for the twenty-first century », *Nature*, vol. 460, n° 7252, p. 208-212.
- Hartung, 2010 – HARTUNG, T. « Lessons learned from alternative methods and their validation for a new toxicology in the 21st century », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 13, n°s 2-4, p. 277-290.
- Hartung et Rovida, 2009 – HARTUNG, T., et C. ROVIDA. « Chemical regulators have overreached », *Nature*, vol. 460, n° 7259, p. 1080-1081.
- Hays *et al.*, 2008 – HAYS, S. M., L. L. AYLWARD, J. S. LAKIND, M. J. BARTELS, H. A. BARTON, P. J. BOOGAARD *et al.* « Guidelines for the derivation of biomonitoring equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 51, n° 3 Suppl, p. S4-15.
- Hays *et al.*, 2010 – HAYS, S. M., L. L. AYLWARD, M. GAGNE, A. NONG et K. KRISHNAN. « Biomonitoring equivalents for inorganic arsenic », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 58, n° 1, p. 1-9.

- Hemmer *et al.*, 2010a – HEMMER, M. J., M. G. BARRON et R. M. GREENE. *Comparative Toxicity of Eight Oil Dispersant Products on Two Gulf of Mexico Aquatic Test Species*, Washington, DC, Office of Research and Development, EPA.
- Hemmer *et al.*, 2010b – HEMMER, M. J., M. G. BARRON et R. M. GREENE. *Comparative Toxicity of Louisiana Sweet Crude Oil (LSC) and Chemically Dispersed LSC to Two Gulf of Mexico Aquatic Test Species*, Washington, DC, Office of Research and Development, EPA.
- Hettwer *et al.*, 2010 – HETTWER, M., M. A. REIS-FERNANDES, M. IKEN, M. OTT, P. STEINBERG et H. NAU. « Metabolic activation capacity by primary hepatocytes expands the applicability of the embryonic stem cell test as alternative to experimental animal testing », *Reproductive Toxicology*, vol. 30, n° 1, p. 113-120.
- Heusner, 1991 – HEUSNER, A. A. « Size and power in mammals », *Journal of Experimental Biology*, vol. 160, p. 25-54.
- Hieter et Boguski, 1997 – HIETER, P., et M. BOGUSKI. « Functional genomics: It's all how you read it », *Science*, vol. 278, n° 5338, p. 601-602.
- Hill, 1965 – HILL, A. B. « The environment and disease: Association or causation? », *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. 58, p. 295-300.
- Hillebrandt, 1960 – HILLEBRANDT, P. M. « The economic theory of the use of pesticides. Part I: The dosage response curve, the rate of application, and the area to be treated », *Journal of Agricultural Economics*, vol. 13, n° 4, p. 464-472.
- Hodges *et al.*, 2000 – HODGES, L. C., J. S. BERGERSON, D. S. HUNTER et C. L. WALKER. « Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells *in vitro* », *Toxicological Sciences*, vol. 54, n° 2, p. 355-364.
- Hoffmann *et al.*, 2008 – HOFFMANN, S., A. G. SALINER, G. PATLEWICZ, C. ESKES, V. ZUANG et A. P. WORTH. « A feasibility study developing an integrated testing strategy assessing skin irritation potential of chemicals », *Toxicology Letters*, vol. 180, n° 1, p. 9-20.
- Hofmann *et al.*, 2009 – HOFMANN, J. N., M. C. KEIFER, C. E. FURLONG, A. J. DE ROOS, F. M. FARIN, R. A. FENSKE *et al.* « Serum cholinesterase inhibition in relation to paraoxonase-1 (PON1) status among organophosphate-exposed agricultural pesticide handlers », *Environmental Health Perspectives*, vol. 117, n° 9, p. 1402-1408.
- Hofmann *et al.*, 2010 – HOFMANN, J. N., M. C. KEIFER, A. J. DE ROOS, R. A. FENSKE, C. E. FURLONG, G. VAN BELLE *et al.* « Occupational determinants of serum cholinesterase inhibition among organophosphate-exposed agricultural pesticide handlers in Washington State », *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 67, n° 6, p. 375-386.

- Hohenberg et Kohn, 1964 – HOHENBERG, P., et W. KOHN. « Inhomogeneous electron gas », *Physical Review*, vol. 136, p. B864-B871.
- Hotchkiss *et al.*, 2008 – HOTCHKISS, A. K., C. V. RIDER, C. R. BLYSTONE, V. S. WILSON, P. C. HARTIG, G. T. ANKLEY *et al.* « Fifteen years after “Wingspread” – Environmental endocrine disrupters and human and wildlife health: Where we are today and where we need to go », *Toxicological Sciences*, vol. 105, n° 2, p. 235-259.
- Houck et Kavlock, 2008 – HOUCK, K. A., et R. J. KAVLOCK. « Understanding mechanisms of toxicity: Insights from drug discovery research », *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 227, n° 2, p. 163-178.
- HRM, 2000 – HALIFAX REGIONAL MUNICIPAL COUNCIL. By-Law P-800: *Respecting the Regulation of Pesticides, Herbicides and Insecticides*, Halifax (Nouvelle-Écosse), HRM.
- Huang *et al.*, 2008 – HUANG, R., N. SOUTHALL, M. H. CHO, M. XIA, J. INGLESE et C. P. AUSTIN. « Characterization of diversity in toxicity mechanism using in vitro cytotoxicity assays in quantitative high throughput screening », *Chemical Research in Toxicology*, vol. 21, n° 3, p. 659-667.
- Hughes *et al.*, 2009 – HUGHES, K., J. PATERSON et M. E. MEEK. « Tools for the prioritization of substances on the Domestic Substances List in Canada on the basis of hazard », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 55, n° 3, p. 382-393.
- ICATM, 2009 – COOPÉRATION INTERNATIONALE RELATIVE AUX MÉTHODES DE TEST DE REMPLACEMENT. *Memorandum of Cooperation*, ICATM.
- ICCVAM, 2006a – INTERAGENCY CENTER FOR THE EVALUATION OF ALTERNATIVE TOXICOLOGICAL METHODS. *Addendum to ICCVAM Evaluation of In Vitro Test Methods for Detecting Potential Endocrine Disruptors: Estrogen Receptor and Androgen Receptor Binding and Transcriptional Activation Assays*, Durham, NC, NIEHS.
- ICCVAM, 2006b – INTERAGENCY CENTER FOR THE EVALUATION OF ALTERNATIVE TOXICOLOGICAL METHODS. *In vitro Test Methods for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants*, Durham, NC, NIEHS.
- ILSI, 2005 – INSTITUT INTERNATIONAL DES SCIENCES DE LA VIE. *Threshold of Toxicological Concern (TTC). A Tool for Assessing Substances of Unknown Toxicity Present at Low Levels in the Diet*, Bruxelles, Belgique, ILSI.
- Infante-Rivard *et al.*, 1999 – INFANTE-RIVARD, C., D. LABUDA, M. KRAJINOVIC et D. SINNETT. « Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms », *Epidemiology*, vol. 10, n° 5, p. 481-487.
- Infante-Rivard et Weichenthal, 2007 – INFANTE-RIVARD, C., et S. WEICHENTHAL. « Pesticides and childhood cancer: An update of Zahm and Ward’s 1998 review », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 10, n°s 1-2, p. 81-99.

- Inglese *et al.*, 2006 – INGLESE, J., D. S. AULD, A. JADHAV, R. L. JOHNSON, A. SIMEONOV, A. YASGAR *et al.* « Quantitative high-throughput screening: A titration-based approach that efficiently identifies biological activities in large chemical libraries », *Proceedings of the National Academies of Sciences USA*, vol. 103, n° 31, p. 11473-11478.
- Irvine *et al.*, 1996 – IRVINE, S., E. CAWOOD, D. RICHARDSON, E. MACDONALD et J. AITKEN. « Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: Birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years », *British Medical Journal*, vol. 312, n° 7029, p. 467-471.
- Janer *et al.*, 2007a – JANER, G., B. C. HAKKERT, A. H. PIERSMA, T. VERMEIRE et W. SLOB. « A retrospective analysis of the added value of the rat two-generation reproductive toxicity study versus the rat subchronic toxicity study », *Reproductive Toxicology*, vol. 24, n° 1, p. 103-113.
- Janer *et al.*, 2007b – JANER, G., B. C. HAKKERT, W. SLOB, T. VERMEIRE et A. H. PIERSMA. « A retrospective analysis of the two-generation study: What is the added value of the second generation? », *Reproductive Toxicology*, vol. 24, n° 1, p. 97-102.
- Janer *et al.*, 2008 – JANER, G., W. SLOB, B. C. HAKKERT, T. VERMEIRE et A. H. PIERSMA. « A retrospective analysis of developmental toxicity studies in rat and rabbit: What is the added value of the rabbit as an additional test species? », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 50, n° 2, p. 206-217.
- Jaworska et Hoffmann, 2010 – JAWORSKA, J., et S. HOFFMANN. « Integrated Testing Strategy (ITS) – Opportunities to better use existing data and guide future testing in toxicology », *Alternatives to Animal Experimentation (ALTEX)*, vol. 27, n° 4, p. 231-242.
- JECFA, 1997 – WORLD HEALTH ORGANIZATION/FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION JOINT EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. *Evaluation of Certain Food additives and Contaminants*, Genève, Suisse, OMS.
- Jeffrey, 2000 – JEFFREY, D. « Toxicology and Risk: Selecting Indicator Pathways », dans J. H. LEHR et J. K. LEHR (éd.), *Standard Book of Environmental Science, Health, and Technology*, New York, NY, McGraw-Hill.
- Jones *et al.*, 2008 – JONES, S., X. ZHANG, D. W. PARSONS, J. C. LIN, R. J. LEARY, P. ANGENENDT *et al.* « Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses », *Science*, vol. 321, n° 5897, p. 1801-1806.
- Jorgensen *et al.*, 2002 – JORGENSEN, N., E. CARLSEN, I. NERMOEN, M. PUNAB, J. SUOMINEN, A. G. ANDERSEN *et al.* « East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: A study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland », *Human Reproduction*, vol. 17, n° 8, p. 2199-2208.

- Jowsey *et al.*, 2006 – JOWSEY, I. R., D. A. BASKETTER, C. WESTMORELAND et I. KIMBER. « A future approach to measuring relative skin sensitising potency: A proposal », *Journal of Applied Toxicology*, vol. 26, p. 341-350.
- Joyce et Palsson, 2006 – JOYCE, A. R., et B. O. PALSSON. « The model organism as a system: Integrating ‘omics’ data sets », *Nature Reviews Molecular and Cellular Biology*, vol. 7, n° 3, p. 198-210.
- Judson, 2009 – JUDSON, P. N. « Towards establishing good practice in the use of computer prediction » *The Quality Assurance Journal*, vol. 12, n°s 3-4, p. 120-125.
- Judson, 2010 – JUDSON, R. S. « Public databases supporting computational toxicology », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 13, n°s 2-4, p. 218-231.
- Judson *et al.*, 2008 – JUDSON, R. S., A. RICHARD, D. DIX, K. HOUCK, F. ELLOUMI, M. MARTIN *et al.* « ACToR – Aggregated Computational Toxicology Resource », *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 233, n° 1, p. 7-13.
- Judson *et al.*, 2009 – JUDSON, R. S., A. RICHARD, D. J. DIX, K. HOUCK, M. MARTIN, R. KAVLOCK *et al.* « The toxicity data landscape for environmental chemicals », *Environmental Health Perspectives*, vol. 117, n° 5, p. 685-695.
- Judson *et al.*, 2010a – JUDSON, R. S., K. A. HOUCK, R. J. KAVLOCK, T. B. KNUDSEN, M. T. MARTIN, H. M. MORTENSEN *et al.* « *In vitro* screening of environmental chemicals for targeted testing prioritization: The ToxCast Project », *Environmental Health Perspectives*, vol. 118, n° 4, p. 485-492.
- Judson *et al.*, 2010b – JUDSON, R. S., M. T. MARTIN, D. M. REIF, K. A. HOUCK, T. B. KNUDSEN, D. M. ROTROFF *et al.* « Analysis of eight oil spill dispersants using rapid, *in vitro* tests for endocrine and other biological activity », *Environmental Science and Technology*, vol. 44, n° 15, p. 5979-5985.
- Judson *et al.*, 2011 – JUDSON, R. S., R. J. KAVLOCK, R. W. SETZER, E. A. COHEN HUBAL, M. T. MARTIN, T. B. KNUDSEN *et al.* « Estimating toxicity-related biological pathway altering doses for high-throughput chemical risk assessment », *Chemical Research in Toxicology*, vol. 24, n° 4, p. 451-462.
- Juni *et al.*, 2004 – JUNI, P., L. NARTEY, S. REICHENBACH, R. STERCHI, P. A. DIEPPE et M. EGGER. « Risk of cardiovascular events and rofecoxib: Cumulative meta-analysis », *Lancet*, vol. 364, n° 9450, p. 2021-2029.
- Kasperson, 1983 – KASPERSON, R. E. « Acceptability of human risk », *Environmental Health Perspectives*, vol. 52, p. 15-20.
- Kasperson *et al.*, 1988 – KASPERSON, R. E., O. RENN, P. SLOVIC, H. S. BROWN, J. EMEL, R. GOBLE *et al.* « The social amplification of risk: A conceptual framework », *Risk Analysis*, vol. 8, n° 2, p. 177-187.

- Katzenellenbogen *et al.*, 2003 – KATZENELLENBOGEN, J. A., R. MUTHYALA et B. S. KATZENELLENBOGEN. « Nature of the ligand-binding pocket of estrogen receptor α and β : The search for subtype-selective ligands and implications for the prediction of estrogenic activity », *Pure and Applied Chemistry*, vol. 75, n^{os} 11-12, p. 2397-2403.
- Kavlock *et al.*, 2007 – KAVLOCK, R. J., D. J. DIX, K. A. HOUCK, R. S. JUDSON, M. T. MARTIN et A. M. RICHARD. « ToxCast: Developing predictive signatures for chemical toxicity », *Alternatives to Animal Experimentation (ALTEX)*, vol. 14, p. 623-627.
- Kavlock *et al.*, 2008 – KAVLOCK, R. J., G. ANKLEY, G., J. BLANCATO, M. BREEN, R. CONOLLY, D. DIX *et al.* « Computational toxicology: A state of the science mini review », *Toxicological Sciences*, vol. 103, n^o 1, p. 14-27.
- Kavlock *et al.*, 2009 – KAVLOCK, R. J., C. P. AUSTIN et R. R. TICE. « Toxicity testing in the 21st century: Implications for human health risk assessment », *Risk Analysis*, vol. 29, n^o 4, p. 485-487, discussion p. 492-487.
- Kavlock et Dix, 2010 – KAVLOCK, R. J., et D. DIX. « Computational toxicology as implemented by the U.S. EPA: Providing high throughput decision support tools for screening and assessing chemical exposure, hazard and risk », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 13, n^{os} 2-4, p. 197-217.
- Kelce *et al.*, 1995 – KELCE, W. R., C. R. STONE, S. C. LAWS, L. E. GRAY, J. A. KEMPPAINEN et E. M. WILSON. « Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist », *Nature*, vol. 375, n^o 6532, p. 581-585.
- Kelce *et al.*, 1997 – KELCE, W. R., C. R. LAMBRIGHT, L. E. GRAY et K. P. ROBERTS. « Vinclozolin and p,p'-DDE alter androgen-dependent gene expression: *In vivo* confirmation of an androgen receptor-mediated mechanism », *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 142, n^o 1, p. 192-200.
- Kitano, 2002a – KITANO, H. « Computational systems biology », *Nature*, vol. 420, p. 206-210.
- Kitano, 2002b – KITANO, H. « Systems biology: A brief overview » *Science*, vol. 295, p. 1662-1664.
- Klaunig *et al.*, 2003 – KLAUNIG, J. E., M. A. BABICH, K. P. BAETCKE, J. C. COOK, J. C. CORTON, R. M. DAVID *et al.* « PPAR α agonist-induced rodent tumors: Modes of action and human relevance », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 33, n^o 6, p. 655-780.
- Knudsen *et al.*, 2009 – KNUDSEN, T. B., M. T. MARTIN, R. J. KAVLOCK, R. S. JUDSON, D. J. DIX et A. V. SINGH. « Profiling the activity of environmental chemicals in prenatal developmental toxicity studies using the U.S. EPA's ToxRefDB ». *Reproductive Toxicology*, vol. 28, n^o 2, p. 209-219.

- Kraus *et al.*, 1992 – KRAUS, N. N., T. MALMFORS et P. SLOVIC. « Intuitive toxicology: Expert and lay Judgments of chemical risks », *Risk Analysis*, vol. 12, n° 2, p. 215-232.
- Kreeger et Lauffenburger, 2010 – KREEGER, P. K., et A. D. LAUFFENBURGER. « Cancer systems biology: A network modeling perspective », *Carcinogenesis*, vol. 31, n° 1, p. 2-8.
- Krewski, 2005 – KREWSKI, D. *Public Perception and Acceptable Levels of Health Risk among Canadians*, Ottawa (Ontario), Santé Canada.
- Krewski *et al.*, 2006 – KREWSKI, D., L. LEMYRE, M. C. TURNER, J. E. C. LEE, C. DALLAIRE, L. BOUCHARD *et al.* « Public perception of population health risks in Canada: Health hazards and sources of information », *Human and Ecological Risk Assessment*, vol. 12, p. 626-644.
- Krewski *et al.*, 2008 – KREWSKI, D., L. LEMYRE, M. C. TURNER, J. E. C. LEE, C. DALLAIRE, L. BOUCHARD *et al.* « Public perception of population health risks in Canada: Risk perception beliefs », *Health, Risk & Society*, vol. 10, n° 2, p. 167-179.
- Krimsky et Golding, 1992 – KRIMSKY, S., et D. GOLDING. *Social Theories of Risk*, Westport, CT, Praeger Publishers.
- Krishnan *et al.*, 2010a – KRISHNAN, K., M. GAGNE, A. NONG, L. L. AYLWARD et S. M. HAYS. « Biomonitoring equivalents for bisphenol A (BPA) », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 58, n° 1, p. 18-24.
- Krishnan *et al.*, 2010b – KRISHNAN, K., M. GAGNE, A. NONG, L. L. AYLWARD et S. M. HAYS. « Biomonitoring equivalents for triclosan », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 58, n° 1, p. 10-17.
- Kroes *et al.*, 2000 – KROES, R., C. GALLI, I. MUNRO, B. SCHILTER, L. TRAN, R. WALKER *et al.* « Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: A practical tool for assessing the need for toxicity testing », *Food and Chemical Toxicology*, vol. 38, n°s 2-3, p. 255-312.
- Kroes *et al.*, 2004 – KROES, R., A. G. RENWICK, M. CHEESEMAN, J. KLEINER, I. MANGELSDORF, A. PIERSMA *et al.* « Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet », *Food and Chemical Toxicology*, vol. 42, n° 1, p. 65-83.
- Kroes *et al.*, 2005 – KROES, R., J. KLEINER et A. RENWICK. « The threshold of toxicological concern concept in risk assessment », *Toxicological Sciences*, vol. 86, n° 2, p. 226-230.
- Kroes *et al.*, 2007 – KROES, R., A. G. RENWICK, V. FERON, L. L. GALLI, M. GIBNEY, H. GREIM *et al.* « Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety of cosmetic ingredients », *Food and Chemical Toxicology*, vol. 45, n° 12, p. 2533-2562.

- Kweder, 2004 – KWEDER, S. *Vioxx and Drug Safety: Testimony Before the US Senate Committee on Finance, November 18, 2004*. Adresse URL : <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm113235.htm> (dernier accès le 2011-09-28).
- Lander *et al.*, 2001 – LANDER, E. S., L. M. LINTON, B. BIRREN, C. NUSBAUM, M. C. ZODY, J. BALDWIN *et al.* « Initial sequencing and analysis of the human genome », *Nature*, vol. 409, n° 6822, p. 860-921.
- Langmuir, 1963 – LANGMUIR, A. D. « The surveillance of communicable diseases of national importance », *New England Journal of Medicine*, vol. 268, p. 182-192.
- Lanska, 1998 – LANSKA, D.J. « The mad cow problem in the UK: Risk perceptions, risk management, and health policy development », *Journal of Public Health Policy*, vol. 19, n° 2, p. 160-183.
- Larsen *et al.*, 1998 – Larsen, S. B., A. Giwercman, M. Spano et J. P. BONDE. « A longitudinal study of semen quality in pesticide spraying Danish farmers. The ASCLEPIOS Study Group », *Reproductive Toxicology*, vol. 12, n° 6, p. 581-589.
- Latterich, 2005 – LATTERICH, M. « Molecular systems biology at the crossroads: To know less about more, or to know more about less? » *Proteome Science*, vol. 3, p. 8.
- Leiss et Chociolko, 1994 – LEISS, W., et C. CHOCIOLOKO. *Risk and Responsibility*, Kingston (Ontario) et Montréal (Québec), Presses universitaires de McGill et Queen's.
- Leiss et Powell, 2004 – LEISS, W., et D. POWELL. *Mad Cows and Mother's Milk: The Perils of Poor Risk Communication*, 2^e édition, Kingston (Ontario) et Montréal (Québec), Presses universitaires de McGill et Queen's.
- Leng et Lewalter, 1999 – LENG, G., et J. LEWALTER. « Role of individual susceptibility in risk assessment of pesticides », *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 56, n° 7, p. 449-453.
- Lichtenstein *et al.*, 1978 – LICHTENSTEIN, S., P. SLOVIC, B. FISCHHOFF, M. LAYMAN et B. COMBS. « Judged frequency of lethal events », *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, vol. 4, n° 6, p. 551.
- Linning *et al.*, 2004 – LINNING, K. D., M. H. TAI, B. V. MADHUKAR, C. C. CHANG, D. N. REED, S. FERBER *et al.* « Redox-mediated enrichment of self-renewing adult human pancreatic cells which possess endocrine differentiation potential », *Pancreas*, vol. 29, n° 3, p. e64-e76.
- Lipinski *et al.*, 2001 – LIPINSKI, C. A., F. LOMBARDO, B. W. DOMINY et P. J. FEENEY. « Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 46, n°s 1-3, p. 3-26.

- Lobenhofer *et al.*, 2004 – LOBENHOFER, E. K., X. CUI, L. BENNETT, P. L. CABLE, B. A. MERRICK, G. A. CHURCHILL *et al.* « Exploration of low-dose estrogen effects: Identification of no observed transcriptional effect level (NOTEL) », *Toxicologic Pathology*, vol. 32, n° 4, p. 482-492.
- Locke et Myers, 2010 – LOCKE, P. A., et B. D. MYERS. « Implementing the National Academy's Vision and Strategy for Toxicity Testing: Opportunities and challenges under the U.S. Toxic Substances Control Act », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 13, n° 2-4, p. 376-384.
- Lu *et al.*, 2010 – LU, C., C. M. HOLBROOK et L. M. ANDRES. « The implications of using a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for pesticide risk assessment », *Environmental Health Perspectives*, vol. 118, n° 1, p. 125-130.
- Lydy *et al.*, 2004 – LYDY, M., J. BELDEN, C. WHEELOCK, B. HAMMOCK et D. DENTON. « Challenges in regulating pesticide mixtures », *Ecology and Society*, vol. 9, n° 6, p. 1-6.
- Marchant, 2001 – MARCHANT, R. « From the test tube to the table. Public perception of GM crops and how to overcome the public mistrust of biotechnology in food production », *EMBO Reports*, vol. 2, n° 5, p. 354-357.
- Markert, 1983 – MARKERT, C. « Genetic control of cell interactions in chimeras », *Developmental Genetics*, vol. 4, no 4, p. 267-279.
- Marks *et al.*, 2007 – MARKS, L. A., N. KALAITZANDONAKES, L. WILKINS et L. ZAKHAROVA. « Mass media framing of biotechnology news », *Public Understanding of Science*, vol. 16, n° 2, p. 183-203.
- Marris, 2001 – MARRIS, C. « Public views on GMOs: Deconstructing the myths. Stakeholders in the GMO debate often describe public opinion as irrational. But do they really understand the public? », *EMBO Reports*, vol. 2, n° 7, p. 545-548.
- Marshall, 2011 – MARSHALL, E. « Cancer research and the \$90 billion metaphor », *Science*, vol. 331, n° 6024, p. 1540-1541.
- Martin *et al.*, 2009a – MARTIN, M. T., R. S. JUDSON, D. M. REIF, R. J. KAVLOCK et D. J. DIX. « Profiling chemicals based on chronic toxicity results from the U.S. EPA ToxRef Database », *Environmental Health Perspectives*, vol. 117, p. 392-399.
- Martin *et al.*, 2009b – MARTIN, M. T., E. MENDEZ, D. G. CORUM, R. S. JUDSON, R. J. KAVLOCK, D. M. ROTROFF *et al.* « Profiling the reproductive toxicity of chemicals from multigeneration studies in the toxicity reference database », *Toxicological Sciences*, vol. 110, n° 1, p. 181-190.

- Martin *et al.*, 2010 – MARTIN, M. T., D. J. DIX, R. S. JUDSON, R. J. KAVLOCK, D. M. REIF, A. M. RICHARD *et al.* « Impact of environmental chemicals on key transcription regulators and correlation to toxicity end points within EPA's ToxCast program », *Chemical Research in Toxicology*, vol. 23, n° 3, p. 578-590.
- Marx-Stoelting *et al.*, 2009 – MARX-STOELTING, P., E. ADRIAENS, H. J. AHR, S. BREMER, B. GARTHOFF, H. P. GELBKE *et al.* « A review of the implementation of the embryonic stem cell test (EST). The report and recommendations of an ECVAM/ReProTect Workshop », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 37, n° 3, p. 313-328.
- McKim *et al.*, 1987 – MCKIM, J. M., P. K. SCHMIEDER, R. W. CARLSON, E. P. HUNT et G. J. NIEMI. « Use of respiratory-cardiovascular responses of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) in identifying fish acute toxicity syndromes. Part I. Pentachlorophenol, 2,4-dinitrophenol, tricaine methanesulfonate, and 1-octanol », *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 6, p. 295-312.
- McLachlan *et al.*, 2006 – MCLACHLAN, J. A., E. SIMPSON et M. MARTIN. « Endocrine disrupters and female reproductive health », *Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 20, n° 1, p. 63-75.
- Meek *et al.*, 2003 – MEEK, M. E., J. R. BUCHER, S. M. COHEN, V. DEMARCO, R. N. HILL, L. D. LEHMAN-MCKEEMAN *et al.* « A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 33, p. 591-654.
- Mezey, 1993 – MEZEY, P. G. *Shape in Chemistry: An Introduction to Molecular Shape and Topology*, New York, NY, VCH Publishers.
- Mezey, 1998a – MEZEY, P. G. « Holographic electron density shape theorem and Its role in drug design and toxicological risk assessment », *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 39, n° 2, p. 224-230.
- Mezey, 1998b – MEZEY, P. G. « Molecular Structure – Reactivity – Toxicity Relationships », dans P. M. HUANG (réd.), *Soil Chemistry and Ecosystem Health*, Madison, WI, Soil Science Society of America Inc.
- Mezey, 1999 – MEZEY, P. G. « The holographic electron density theorem and quantum similarity measures », *Molecular Physics*, vol. 96, n° 2, p. 169-178.
- Mezey, 2003 – MEZEY, P. G. « Quantitative Shape – Activity Relations (QShAR), Molecular Shape Analysis, Charge Cloud Holography, and Computational Microscopy », dans J. D. WALKER (réd.), *Quantitative Structure–Activity Relationships for Pollution Prevention, Toxicity Screening, Risk Assessment, and Web Applications*, Pensacola, FL, SETAC Press.
- Mezey *et al.*, 1996 – MEZEY, P. G., Z. ZIMPEL, P. WARBURTON, P. D. WALKER, D. G. IRVINE, D. G. DIXON *et al.* « A high-resolution shape-fragment MEDLA database for toxicological shape analysis of PAHs », *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, vol. 36, n° 3, p. 602-611.

- Mezey *et al.*, 1998 – MEZEY, P. G., Z. ZIMPEL, P. WARBURTON, P. D. WALKER, D. G. IRVINE, X. D. HUANG *et al.* « Use of quantitative shape-activity relationships to model the photoinduced toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons: Electron density shape features accurately predict toxicity », *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 17, n° 7, p. 1207-1215.
- Mezey *et al.*, 2001 – MEZEY, P. G., P. WARBURTON, E. JAKO et Z. SZEKERES. « Dimension concepts and reduced dimensions in toxicological QShAR databases as tools for data quality assessment », *Journal of Mathematical Chemistry*, vol. 30, n° 4, p. 375-387.
- Mezey et Walker, 1997 – MEZEY, P. G., et D. P. WALKER. « Fuzzy molecular fragments in drug research », *Drug Discovery Today*, vol. 2, n° 4, p. 132-137.
- Miller *et al.*, 2007 – MILLER, D. H., K. M. JENSEN, D. L. VILLENEUVE, M. D. KAHL, E. A. MAKYNEN, E. J. DURHAN *et al.* « Linkage of biochemical responses to population-level effects: A case study with vitellogenin in the fathead minnow (*Pimephales promelas*) », *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 26, n° 3, p. 521-527.
- Munro, 1996 – MUNRO, I. C. *A Procedure for the Safety Evaluation of Flavouring Substances. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants*, Genève, Suisse, OMS.
- Munro *et al.*, 1996 – MUNRO, I. C., R. A. FORD, E. KENNEPOHL et J. G. SPRENGER. « Correlation of structural class with no-observed effect levels: A proposal for establishing a threshold of concern », *Food and Chemical Toxicology*, vol. 34, p. 829-867.
- Munro *et al.*, 2008 – MUNRO, I. C., A. G. RENWICK et B. DANIELEWSKA-NIKIEL. « The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment », *Toxicology Letters*, vol. 180, n° 2, p. 151-156.
- Natsch, 2010 – NATSCH, A. « The Nrf2-Keap1-ARE toxicity pathway as a cellular sensor for skin sensitizers: Functional relevance and a hypothesis on innate reactions to skin sensitizers », *Toxicological Sciences*, vol. 113, p. 284-292.
- Natsch et Emter, 2008 – NATSCH, A., et R. EMTER. « Skin sensitizers induce antioxidant response element dependent genes: Application to the in vitro testing of the sensitization potential of chemicals », *Toxicological Sciences*, vol. 102, p. 110-119.
- NCBI, 2003 – NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. *Bioinformatics Milestones*. Adresse URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Education/BLASTinfo/milestones.html> (dernier accès en août 2010).
- Nestorov, 2007 – NESTOROV, I. « Whole-body physiologically based pharmacokinetic models », *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, vol. 3, n° 2, p. 235-249.

- Netzeva *et al.*, 2005 – NETZEVA, T. I., A. WORTH, T. ALDENBERG, R. BENIGNI, M. T. CRONIN, P. GRAMATICA *et al.* « Current status of methods for defining the applicability domain of (quantitative) structure-activity relationships. The report and recommendations of ECVAM Workshop 52 ». *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 33, n° 2, p. 155-173.
- NIHES, 2010 – NATIONAL INSTITUTES OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES. *Biomarkers*. Adresse URL : <http://www.niehs.nih.gov/health/topics/science/biomarkers/index.cfm> (dernier accès le 2011-10-13).
- Nigsch *et al.*, 2009 – NIGSCH, F., N. J. MACALUSO, J. B. MITCHELL *et* D. ZMUIDINAVICIUS. « Computational toxicology: An overview of the sources of data and of modelling methods », *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, vol. 5, n° 1, p. 1-14.
- NIH, 2000 – NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. *NIH Working Definition of Bioinformatics and Computational Biology*, National Institutes of Mental Health.
- Nirmalanandhan *et* Sittampalam, 2009 – NIRMALANANDHAN, V. S., *et* G. S. SITTAMPALAM. « Stem cells in drug discovery, tissue engineering, and regenerative medicine: Emerging opportunities and challenges », *Journal of Biomolecular Screening*, vol. 14, n° 7, p. 755-768.
- Nisbet *et* Mooney, 2007 – NISBET, M. C., *et* C. MOONEY. « Science and society. Framing science », *Science*, vol. 316, n° 5821, p. 56.
- NRC, 1983 – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*, Washington, DC, NRC.
- NRC, 1994 – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Science and Judgement in Risk Assessment*, Washington, DC, NRC.
- NRC, 2006a – NATIONAL RESEARCH COUNCIL'S *Human Biomonitoring for Environmental Chemicals*, Washington, DC, NRC.
- NRC, 2006b – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Toxicity Testing for Assessment of Environmental Agents: Interim Report*, Washington, DC, NRC.
- NRC, 2007 – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*, Washington, DC, NRC.
- NRC, 2009 – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Science and Decisions: Advancing Risk Assessment*, Washington, DC, comité sur l'amélioration des approches d'analyse des risques utilisées par l'EPA, NRC.
- NTP, 2004 – NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. *A National Toxicology Program for the 21st Century: A Roadmap to the Future*. Adresse URL : <http://ntp.niehs.nih.gov/files/NTPPrdmp.pdf> (dernier accès le 2011-10-08).

- OCDE, 1981a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 410 : Toxicité cutanée à doses répétées : 21/28 jours*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-410-toxicite-cutanee-a-doses-repetees-21-28-jours_9789264070752-fr (dernier accès le 2011-11-03).
- OCDE, 1981b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 411 : Toxicité cutanée subchronique : 90 jours*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-411-toxicite-cutanee-subchronique-90-jours_9789264070776-fr (dernier accès le 2011-11-03).
- OCDE, 1983 – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Décision du Conseil de l'OCDE relative à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques*, Paris, France, OCDE.
- OCDE, 1984a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 478 : Toxicologie génétique : Essai de mutation létale dominante chez le rongeur*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-478-toxicologie-genetique-essai-de-mutation-letale-dominante-chez-le-rongeur_9789264071377-fr (dernier accès le 2011-11-03).
- OCDE, 1984b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 477 : Toxicologie génétique : Essai de mutation létale récessive liée au sexe chez *Drosophila melanogaster**. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-477-toxicologie-genetique-essai-de-mutation-letale-recessive-liee-au-sexe-chez-drosophila-melanogaster_9789264071353-fr (dernier accès le 2011-11-03).
- OCDE, 1984c – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 417 : Toxicocinétique*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-417-toxicocinetique_9789264070899-fr (dernier accès le 2011-11-03).
- OCDE, 1986a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 485 : Toxicologie génétique : Essai de translocation héréditaire chez la souris*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-485-toxicologie-genetique-essai-de-translocation-hereditaire-chez-la-souris_9789264071513-fr (dernier accès le 2011-11-04).

- OCDE, 1986b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 480 : Toxicologie génétique : Saccharomyces cerevisiae, essai de mutation génique.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-480-toxicologie-genetique-saccharomyces-cerevisiae-essai-de-mutation-genique_9789264071414-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1986c – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 482 : Toxicologie génétique : Lésion et réparation d'ADN – Synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur cellules de mammifère – in vitro.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-482-toxicologie-genetique-lesion-et-reparation-d-adn-synthese-non-programmee-de-l-adn-uds-sur-cellules-de-mammifere-in-vitro_9789264071452-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1986d – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 479 : Toxicologie génétique : Essai in vitro d'échange de chromatides-sœurs sur cellules de mammifère.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-479-toxicologie-genetique-essai-in-vitro-d-echange-de-chromatides-soeurs-sur-cellules-de-mammifere_9789264071391-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1986e – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 484 : Toxicologie génétique : Spot test chez la souris.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-484-toxicologie-genetique-spot-test-chez-la-souris_9789264071490-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1986f – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 481 : Toxicologie génétique : Saccharomyces cerevisiae, essai de recombinaison mitotique.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-481-toxicologie-genetique-saccharomyces-cerevisiae-essai-de-recombinaison-mitotique_9789264071438-fr (dernier accès le 2011-11-04).

- OCDE, 1987 – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 402 : Toxicité cutanée aiguë.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-402-toxicite-cutanee-aigue_9789264070592-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1992 – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 406 : Sensibilisation de la peau.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-406-sensibilisation-de-la-peau_9789264070677-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1995a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 419 : Neurotoxicité différée de substances organophosphorées : Étude à dose répétée sur 28 jours.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-419-neurotoxicite-differee-de-substances-organophosphorees-etude-a-dose-repetee-sur-28-jours_9789264070936-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1995b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 418 : Neurotoxicité différée de substances organophosphorées à la suite d'une exposition aiguë.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-418-neurotoxicite-differee-de-substances-organophosphorees-a-la-suite-d-une-exposition-aigue_9789264070912-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1997a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 471 : Essai de mutation réverse sur des bactéries.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-471-essai-de-mutation-reverse-sur-des-bacteries_9789264071254-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1997b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 476 : Essai in vitro de mutation génique sur des cellules de mammifères.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-476-essai-in-vitro-de-mutation-genique-sur-des-cellules-de-mammiferes_9789264071339-fr (dernier accès le 2011-11-04).

- OCDE, 1997c – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 473 : Essai d'aberration chromosomique in vitro chez les mammifères*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-473-essai-d-aberration-chromosomique-in-vitro-chez-les-mammiferes_9789264071278-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1997d – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 475 : Essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifères*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-475-essai-d-aberration-chromosomique-sur-moelle-osseuse-de-mammiferes_9789264071315-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1997e – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 474 : Le test de micronoyaux sur les érythrocytes de mammifères*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-474-le-test-de-micronoyaux-sur-les-erythrocytes-de-mammiferes_9789264071292-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1997f – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 483 : Toxicologie génétique : Essai cytogénétique sur cellules germinales de mammifère*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-483-toxicologie-genetique-essai-cytogenetique-sur-cellules-germinales-de-mammifere_9789264071476-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1997g – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 424 : Étude de neurotoxicité*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-424-etude-de-neurotoxicite_9789264071032-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1997h – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 486 : Essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur des hépatocytes de mammifères in vivo*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-486-essai-de-synthese-non-programmee-de-l-adn-uds-sur-des-hepatocytes-de-mammiferes-in-vivo_9789264071537-fr (dernier accès le 2011-11-04).

- OCDE, 1998a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 409 : Toxicité orale à doses répétées – non-rongeurs : 90 jours*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-409-toxicite-orale-a-doses-repetees-non-rongeurs-90-jours_9789264070738-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 1998b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 408 : Toxicité orale à doses répétées – rongeurs : 90 jours*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-408-toxicite-orale-a-doses-repetees-rongeurs-90-jours_9789264070714-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2001a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 423 : Toxicité orale aiguë – Méthode par classe de toxicité aiguë*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-423-toxicite-orale-aigue-methode-par-classe-de-toxicite-aigue_9789264071018-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2001b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 420 : Toxicité orale aiguë – Méthode de la dose prédéterminée*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-420-toxicite-orale-aigue-methode-de-la-dose-predeterminee_9789264070950-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2001c – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 414 : Étude de la toxicité pour le développement prénatal*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-414-etude-de-la-toxicite-pour-le-developpement-prenatal_9789264070837-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2001d – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 416 : Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-416-etude-de-toxicite-pour-la-reproduction-sur-deux-generations_9789264070875-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2002a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Conceptual Framework for the Testing and Assessment of Potential Endocrine Disrupters*, Paris, France, OCDE.

- OCDE, 2002b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES.
Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 404 : Effet irritant/corrosif aigu sur la peau. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-404-effet-irritant-corrosif-aigu-sur-la-peau_9789264070639-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2002c – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES.
Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 405 : Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-405-effet-irritant-corrosif-aigu-sur-les-yeux_9789264070653-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2002d – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES.
Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 429 : Sensibilisation cutanée – Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-429-sensibilisation-cutanee_9789264071117-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2004a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES.
The 2004 OECD List of High Production Volume Chemicals, Paris, France, OCDE.
- OCDE, 2004b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES.
Ébauche de la Ligne directrice 433, Paris, France, OCDE.
- OCDE, 2004c – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES.
A Global Approach to the Regulation of Agricultural Pesticides. A Vision for the Future, Paris, France, OCDE.
- OCDE, 2004d – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES.
Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 403 : Toxicité aiguë par inhalation. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-403-toxicite-aigue-par-inhalation_9789264070615-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2004e – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES.
Projet de l'OCDE sur les relations quantitatives de structure-activité [(Q)SARs]. Adresse URL : http://www.oecd.org/document/23/0,3746,fr_2649_34377_48287950_1_1_1_1,00.html (dernier accès le 2011-10-04).

- OCDE, 2004f – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques*. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:050:0044:0059:fr:PDF> (dernier accès le 2011-12-01).
- OCDE, 2005 – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment*, Paris, France, OCDE.
- OCDE, 2006 – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (Q)SAR Models in the Assessment of New and Existing Chemicals*. Adresse URL : <http://www.oecd.org/dataoecd/55/22/38131728.pdf> (dernier accès le 2011-10-04).
- OCDE, 2007a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Les approches bilatérales et régionales adoptées pour réduire les obstacles techniques au commerce convergent-elles vers le système commercial multilatéral?* Paris, France, OCDE.
- OCDE, 2007b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] Models*. Adresse URL : <http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono%282007%292&doclanguage=en> (dernier accès le 2011-10-01).
- OCDE, 2007c – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Manual for Investigation of HPV Chemicals*. Adresse URL : http://www.oecd.org/document/7/0,3343,en_2649_34379_1947463_1_1_1_1,00.html (dernier accès le 2011-10-04).
- OCDE, 2007d – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *OECD Environmental Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 80: Guidance Document on Grouping of Chemicals*. Adresse URL : <http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono%282007%2928&doclanguage=en> (dernier accès le 2011-10-04).

- OCDE, 2007e – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 426 : Étude de neurotoxicité pour le développement*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-426-etude-de-neurotoxicite-pour-le-developpement_9789264067400-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2007f – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Guidance on Grouping of Chemicals*. Adresse URL : <http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf?cote=env/jm/mono28&doclanguage=en> (dernier accès le 2011-10-07).
- OCDE, 2008a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 425 : Toxicité aiguë par voie orale: méthode de l'ajustement des doses*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-425-toxicite-aigue-par-voie-orale-methode-de-l-ajustement-des-doses_9789264071056-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2008b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Essai n° 407: Toxicité orale à doses répétées – pendant 28 jours sur les rongeurs*. Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environnement/essai-n-407-toxicite-orale-a-doses-repetees-pendant-28-jours-sur-les-rongeurs_9789264070691-fr (dernier accès le 2011-09-29).
- OCDE, 2008c – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Workshop on Integrated Approaches to Testing and Assessment*, Paris, France: OCDE.
- OCDE, 2009a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Guidance Document for the Development of OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Adresse URL : <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264077928-en> (dernier accès le 2011-10-04).
- OCDE, 2009b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Guidance document for using the OECD (Q)SAR application toolbox to develop chemical categories according to the OECD guidance on grouping of chemicals*. Adresse URL : http://www.oecd.org/document/54/0,3343,en_2649_34379_42923638_1_1_1_1,00.html (dernier accès le 2011-10-05).
- OCDE, 2009c – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*. Adresse URL : http://www.oecd.org/document/40/0,3746,fr_2649_34377_46531079_1_1_1_1,00.html (dernier accès le 2011-09-08).

- OCDE, 2009d – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 451 : Études de cancérogénèse.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-451-etudes-de-cancerogenese_9789264071193-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2009e – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 452 : Études de toxicité chronique.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-452-etudes-de-toxicite-chronique_9789264071216-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2009f – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 453 : Études combinées de toxicité chronique et de cancérogénèse.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-453-etudes-combinees-de-toxicite-chronique-et-de-cancerogenese_9789264071230-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2009g – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 412 : Toxicité subaiguë par inhalation : étude sur 28 jours.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-412-toxicite-subaigue-par-inhalation-etude-sur-28-jours_9789264070790-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2009h – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé – Essai n° 413 : Toxicité subchronique par inhalation : 90 jours.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-413-toxicite-subchronique-par-inhalation-90-jours_9789264070813-fr (dernier accès le 2011-11-04).
- OCDE, 2009i – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *OECD Strategic Approach in Pesticide Risk Reduction*, Paris, France, OCDE.
- OCDE, 2009j – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Report of the Expert Consultation to Evaluate an Estrogen Receptor Binding Affinity Model for Hazard Identification*, Paris, France, OCDE.
- OCDE, 2010a – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Réduire les coûts de gestion des produits chimiques. Comment l'OCDE aide les gouvernements et l'industrie.* Adresse URL : http://www.oecd-ilibrary.org/environment/reduire-les-couts-de-gestion-des-produits-chimiques_9789264087026-fr (dernier accès le 2011-09-06).

- OCDE, 2010b – ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES. *Pesticides agricoles et biocides – En savoir plus*. Adresse URL : http://www.oecd.org/about/0,3347,fr_2649_34383_1_1_1_1_1,00.html (dernier accès le 2011-09-07).
- Olson *et al.*, 2000 – OLSON, H., G. BETTON, D. ROBINSON, K. THOMAS, A. MONRO, G. KOLAJA *et al.* « Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 32, n° 1, p. 56-67.
- Oltvai et Barabasi, 2002 – OLTVAI, Z. N., et A. L. BARABASI. « Systems biology. Life's complexity pyramid », *Science*, vol. 298, n° 5594, p. 763-764.
- OMS, 2010 – ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. *WHO Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards*, Genève, Suisse, OMS.
- OMS, 2011 – ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. *WHO Risk Assessment Network Newsletter*, Genève, Suisse, OMS. Adresse URL : <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/jan11newsletter.pdf> (dernier accès le 2011-10-01).
- ONU, 1992 – ORGANISATION DES NATIONS UNIES. *Gestion écologiquement rationnelle des substances chimiques toxiques, y compris la prévention du trafic international illicite des produits toxiques et dangereux*.
- ONU-DDD, 2009 – DIVISION DU DÉVELOPPEMENT DURABLE DU SECÉTARIAT DE L'ORGANISATION DES NATIONS UNIES. *Canada: Thematic Profile on Chemicals*, New York, NY, ONU-DDD.
- Paquette *et al.*, 2008 – PAQUETTE, J. A., S. W. KUMPF, R. D. STRECK, J. J. THOMSON, R. E. CHAPIN et D. B. STEDMAN. « Assessment of the Embryonic Stem Cell Test and application and use in the pharmaceutical industry », *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, vol. 83, n° 2, p. 104-111.
- Parkin *et al.*, 2005 – PARKIN, D. M., F. BRAY, J. FERLAY et P. PISANI. « Global cancer statistics, 2002 », *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 55, n° 2, p. 74-108.
- Parlement du Royaume-Uni, 1982 – PARLIAMENT OF THE UNITED KINGDOM. *Canada Act 1982*.
- Patterson *et al.*, 2007 – PATTERSON, J., M. E. MEEK, J. E. STRAWSON et R. G. LITEPLO. « Engaging expert peers in the development of risk assessments », *Risk Analysis*, vol. 27, n° 6, p. 1609-1621.

- Paulsen *et al.*, 1996 – PAULSEN, C. A., N. G. BERMAN et C. WANG. « Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: Further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform », *Obstetrical and Gynecological Survey*, vol. 51, n° 9, p. 540-541.
- Pederson *et al.*, 2003 – PEDERSON, F., J. DE BRUIJN, S. MUNN et K. VAN LEEUWEN. *Assessment of Additional Testing Needs Under REACH: Effects of (Q) SARS, Risk-Based Testing and Voluntary Industry initiatives*, Bruxelles, Belgique, Commission européenne.
- Pelkonen *et al.*, 2010 – PELKONEN, O., S. COECKE, S. B. LEITE, U. BERNAUER, J. BESSEMS, E. BRANDON *et al.* Draft Report on Alternative (Non-Animal) Methods for Cosmetics Testing – Chapter 4: Toxicokinetics, Bruxelles, Belgique, Commission européenne.
- Pereira et Williams, 2007 – PEREIRA, D. A., et J. A. WILLIAMS. « Origin and evolution of high throughput screening », *British Journal of Pharmacology*, vol. 152, n° 1, p. 53-61.
- Pevsner, 2009 – PEVSNER, J. *Bioinformatics and Functional Genomics*, 2^e édition, Hoboken, NJ, Wiley-Blackwell.
- Phillips et Tanphaichitr, 2008 – PHILLIPS, K. P., et N. TANPHAICHITR. « Human exposure to endocrine disrupters and semen quality », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 11, n°s 3-4, p. 188-220.
- Piersma, 2004 – PIERSMA, A. H. « Validation of alternative methods for developmental toxicity testing », *Toxicology Letters*, vol. 149, p. 147-153.
- Piersma *et al.*, 2011 – PIERSMA, A. H., E. RORIJE, M. E. BEEKHUIJZEN, R. COOPER, D. J. DIX, B. HEINRICH-HIRSCH *et al.* « Combined retrospective analysis of 498 rat multi-generation reproductive toxicity studies: On the impact of parameters related to F1 mating and F2 offspring », *Reproductive Toxicology*, (à paraître).
- PISSC, 1999 – PROGRAMME INTERNATIONAL SUR LA SÉCURITÉ DES SUBSTANCES CHIMIQUES. *Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals (EHC 210)*, Genève, Suisse, OMS.
- PISSC, 2004 – PROGRAMME INTERNATIONAL SUR LA SÉCURITÉ DES SUBSTANCES CHIMIQUES. *IPCS Harmonization Project – IPCS Risk Assessment Terminology*, Genève, Suisse, PNUE, OIT, OMS.
- PISSC, 2005 – PROGRAMME INTERNATIONAL SUR LA SÉCURITÉ DES SUBSTANCES CHIMIQUES. *IPCS Harmonization Project – Chemical-Specific Adjustment Factors for Interspecies Differences and Human Variability: Guidance Document for Use of Data in Dose/Concentration-Response Assessment*, Genève, Suisse, PNUE, OIT, OMS.

- PISSC, 2009a – PROGRAMME INTERNATIONAL SUR LA SÉCURITÉ DES SUBSTANCES CHIMIQUES. *Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: Report of a WHO/IPCS International Workshop*, Genève, Suisse, OMS.
- PISSC, 2009b – PROGRAMME INTERNATIONAL SUR LA SÉCURITÉ DES SUBSTANCES CHIMIQUES. *EHC 240 : Les principes et les méthodes d'évaluation des risques présentés par les produits chimiques dans les aliments*, Genève, Suisse, OMS.
- Pretty, 2008 – PRETTY, J. « Agricultural sustainability: Concepts, principles and evidence », *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 363, n° 1491, p. 447-465.
- Purchase, 1999 – PURCHASE, I. F. « Ethical review of regulatory toxicology guidelines involving experiments on animals: The example of endocrine disrupters », *Toxicological Sciences*, vol. 52, n° 2, p. 141-147.
- Ramamoorthy *et al.*, 1997a – RAMAMOORTHY, K., F. WANG, I. C. CHEN, J. D. NORRIS, D. P. MCDONNELL, L. S. LEONARD *et al.* « Estrogenic activity of a dieldrin/toxaphene mixture in the mouse uterus, MCF-7 human breast cancer cells, and yeast-based estrogen receptor assays: No apparent synergism », *Endocrinology*, vol. 138, n° 4, p. 1520-1527.
- Ramamoorthy *et al.*, 1997b – RAMAMOORTHY, K., F. WANG, I. C. CHEN, S. SAFE, J. D. NORRIS, D. P. MCDONNELL *et al.* « Potency of combined estrogenic pesticides », *Science*, vol. 275, n° 5298, p. 405-406.
- Reif *et al.*, 2010 – REIF, D., M. MARTIN, S. TAN, K. HOUCK, R. S. JUDSON, A. RICHARD *et al.* « Endocrine profiling and prioritization of environmental chemicals using ToxCast data », *Environmental Health Perspectives*, vol. 118, n° 12, p. 1-8.
- Reinert, 1987 – REINERT, K. H. « Aquatic toxicity of acrylates and methacrylates: Quantitative structure-activity relationships based on Kow and LC50 », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 7, n° 4, p. 384-389.
- Rescher, 1983 – RESCHER, N. *Risk: A Philosophical Introduction to the Theory of Risk Evaluation and Management*, Washington, DC, University Press of America.
- Richard, 1998 – RICHARD, A. M. « Commercial toxicology prediction systems: A regulatory perspective », *Toxicology Letters*, vol. 102-103, p. 611-616.
- Richard *et al.*, 2008 – RICHARD, A. M., C. YANG et R. S. JUDSON. « Toxicity data informatics: Supporting a new paradigm for toxicity prediction », *Toxicology Mechanisms and Methods*, vol. 18, n° 2-3, p. 103-118.
- Richard et Williams, 2002 – RICHARD, A. M., et C. R. WILLIAMS. « Distributed structure-searchable toxicity (DSSTox) public database network: A proposal », *Mutation Research*, vol. 499, n° 1, p. 27-52.

- Rogiers et Pauwels, 2008 – ROGIERS, V., et M. PAUWELS. « Safety Assessment of Cosmetics Ingredients in Technical Information Files of Finished Products », dans V. ROGIERS et M. PAUWELS (éd.), *Safety Assessment of Cosmetics in Europe*, vol. 36, Bâle, Suisse, Karger, p. 94-114.
- Ross *et al.*, 2009 – ROSS, J. S., D. MADIGAN, K. P. HILL, D. S. EGILMAN, Y. WANG et H. M. KRUMHOLZ. « Pooled analysis of rofecoxib placebo-controlled clinical trial data: Lessons for postmarket pharmaceutical safety surveillance », *Archives of Internal Medicine*, vol. 169, n° 21, p. 1976-1985.
- Rossignol, 2005 – ROSSIGNOL, M. R. « The 7th Amendment to the Cosmetics Directive », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 33, n° S1, p. 19-20.
- Rotroff *et al.*, 2010 – ROTROFF, D. M., B. A. WETMORE, D. J. DIX, S. S. FERGUSON, H. J. CLEWELL, K. A. HOUCK *et al.* « Incorporating human dosimetry and exposure into high-throughput *in vitro* toxicity screening », *Toxicological Sciences*, vol. 117, n° 2, p. 348-358.
- Rovida et Hartung, 2009 – ROVIDA, C., et T. HARTUNG. « Re-evaluation of animal numbers and costs for *in vivo* tests to accomplish REACH legislation requirements for chemicals: A report by the transatlantic think tank for toxicology (t⁴) », *ALTEX*, vol. 26, n° 3, p. 187-208.
- RSC, 2006 – ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. *Alternatives to Animal Testing*, Cambridge, Royaume-Uni, RSC.
- Ruiz *et al.*, 2008 – RUIZ, A., L. BUZANSKA, D. GILLILAND, H. RAUSCHER, L. SIRGHI, T. SOBANKI *et al.* « Micro-stamped surfaces for the patterned growth of neural stem cells », *Biomaterials*, vol. 29, n° 36, p. 4766-4774.
- Russell et Burch, 1959 – RUSSELL, W. M. S., et R. L. BURCH. *The Principles of Humane Experimental Technique*, Londres, Royaume-Uni, Methuen.
- Salisbury, 2007 – SALISBURY, D. *Recherche concernant les effets des pesticides sur la santé – Mise à jour*, Ottawa (Ontario).
- Sanborn *et al.*, 2007 – SANBORN, M., K. J. KERR, L. H. SANIN, D. C. COLE, K. L. BASSIL et C. VAKIL. « Non-cancer health effects of pesticides: Systematic review and implications for family doctors », *Le médecin de famille canadien*, vol. 53, n° 10, p. 1712-1720.
- Sanseverino *et al.*, 2009 – SANSEVERINO, J., M. L. ELDRIDGE, A. C. LAYTON, J. P. EASTER, J. YARBROUGH, T. W. SCHULTZ *et al.* « Screening of potentially hormonally active chemicals using bioluminescent yeast bioreporters », *Toxicological Sciences*, vol. 107, n° 1, p. 122-134.
- Santé Canada, 2002 – SANTÉ CANADA. *Bulletin de recherche sur les politiques de santé*. Adresse URL : <http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/pubs/hpr-rpms/bull/2002-4-environ/index-fra.php> (dernier accès le 2011-09-07).

- Santé Canada, 2007 – SANTÉ CANADA. *Détermination du terme « toxique » pour les besoins des dispositions relatives aux substances nouvelles (produits chimiques et polymères) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement – Considérations relatives à la santé humaine*, Ottawa (Ontario), Santé Canada.
- Santé Canada, 2008 – SANTÉ CANADA. *Les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS) : Approche, résultats et prochaines étapes*, Ottawa (Ontario), Santé Canada.
- Santé Canada, 2009 – SANTÉ CANADA. *Cadre intégré définitif pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS) visées par la LCPE (1999)*, Ottawa (Ontario), Santé Canada.
- Santé Canada, 2010a – SANTÉ CANADA. *Interdictions concernant l'utilisation de pesticides à des fins esthétiques et les rôles des trois paliers de gouvernement*. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_fact-fiche/gov-roles-gouv/index-fra.php (dernier accès le 2011-09-05).
- Santé Canada, 2010b – SANTÉ CANADA. *Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada – Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009)*, Ottawa (Ontario), Santé Canada. Adresse URL : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/chms-ecms/index-fra.php> (dernier accès le 2011-10-30).
- Santini *et al.*, 1999 – SANTINI, M. T., G. RAINALDI et P. L. INDOVINA. « Multicellular tumor spheroid in radiation biology », *International Journal of Radiation Biology*, vol. 75, n° 7, p. 787-799.
- Schenk *et al.*, 2010 – SCHENK, B., M. WEIMER, S. BREMER, B. VAN DER BURG, R. CORTVRINDT, A. FREYBERGER *et al.* « The ReProTect Feasibility Study, a novel comprehensive *in vitro* approach to detect reproductive toxicants », *Reproductive Toxicology*, vol. 30, n° 1, p. 200-218.
- Schlosser et Bogdanffy, 1999 – SCHLOSSER, P. M., et M. S. BOGDANFFY. « Determining modes of action for biologically based risk assessments », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 30, n° 1, p. 75-79.
- Schmidt, 2006 – SCHMIDT, C. W. « Signs of the times: Biomarkers in perspective », *Environmental Health Perspectives*, vol. 114, n° 12, p. A700-705.
- Schmieder *et al.*, 2004 – SCHMIEDER, P. K., M. A. TAPPER, J. S. DENNY, R. C. KOLANCZYK, B. R. SHEDY, T. R. HENRY *et al.* « Use of trout liver slices to enhance mechanistic interpretation of estrogen receptor binding for cost-effective prioritization of chemicals within large inventories », *Environmental Science and Technology*, vol. 38, n° 23, p. 6333-6342.

- Schoeters, 2010 – SCHOETERS, G. « The REACH perspective: Toward a new concept of toxicity testing », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 13, n^{os} 2-4, p. 232-241.
- Scholz *et al.*, 1999a – SCHOLZ, G., E. GENSCHOW, I. POHL, S. BREMER, M. PAPARELLA, H. RAABE *et al.* « Prevalidation of the Embryonic Stem Cell Test (EST): A new in vitro embryotoxicity test », *Toxicology In Vitro*, vol. 13, n^{os} 4-5, p. 675-681.
- Scholz *et al.*, 1999b – SCHOLZ, G., I. POHL, E. GENSCHOW, M. KLEMM *et al.* SPIELMANN. « Embryotoxicity screening using embryonic stem cells *in vitro*: Correlation to *in vivo* teratogenicity », *Cells Tissues Organs*, vol. 165, n^{os} 3-4, p. 203-211.
- Schroeder, 1998 – SCHROEDER, D. R. Statistics: « Detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports », *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 23, n^o 6 Suppl. 2, p. 183-189.
- Schultz, 2010 – SCHULTZ, T. W. « Adverse Outcome Pathways: A Way of Linking Chemical Structure to in vivo Toxicological Hazards », dans M. T. D. CRONIN *et al.* J. C. MADDEN (éd.), *In Silico Toxicology: Principles and Applications*, Cambridge, Royaume-Uni, Royal Society of Chemistry, p. 351-376.
- Schultz *et al.*, 2002 – SCHULTZ, T. W., G. D. SINKS *et al.* M. T. D. CRONIN. « Structure-activity relationships for gene activation oestrogenicity: Evaluation of a diverse set of aromatic chemicals », *Environmental Toxicology*, vol. 17, n^o 1, p. 14-23.
- Schultz *et al.*, 2006 – SCHULTZ, T. W., R. E. CARLSON, M. T. D. CRONIN, J. L. HERMENS, R. JOHNSON, P. J. O'BRIEN *et al.* « A conceptual framework for predicting the toxicity of reactive chemicals: Modeling soft electrophilicity », *SAR QSAR Environmental Research*, vol. 17, n^o 4, p. 413-428.
- Schultz *et al.*, 2007 – SCHULTZ, T. W., J. W. YARBROUGH, R. S. HUNTER *et al.* O. APTULA. « Verification of the structural alerts for Michael acceptors », *Chemical Research in Toxicology*, vol. 20, n^o 9, p. 1359-1363.
- Schultz *et al.*, 2009 – SCHULTZ, T. W., K. ROGERS *et al.* O. APTULA. « Read-across to rank skin sensitization potential: Subcategories for the Michael acceptor domain », *Contact Dermatitis*, vol. 60, p. 21-31.
- Scott *et al.*, 2010 – SCOTT, L., C. ESKES, S. HOFFMANN, E. ADRIAENS, N. ALEPEE, M. BUFO *et al.* « A proposed eye irritation testing strategy to reduce and replace *in vivo* studies using Bottom-Up and Top-Down approaches », *Toxicology In Vitro*, vol. 24, n^o 1, p. 1-9.
- Searls, 2010 – SEARLS, D. B. « The roots of bioinformatics », *PLoS Computational Biology*, vol. 6, n^o 6.
- Sears *et al.*, 2006 – SEARS, M., C. R. WALKER, R. H. VAN DER JAGT *et al.* P. CLAMAN. « Pesticide assessment: Protecting public health on the home turf », *Paediatrics and Child Health*, vol. 11, n^o 4, p. 229-234.

- Secrétariat du Codex, 2006 – SECRÉTARIAT DU CODEX. *Comprendre le Codex Alimentarius*, FAO. Adresse URL : <http://www.fao.org/docrep/010/a0850f/a0850f00.htm> (dernier accès le 2011-09-07).
- Seed *et al.*, 2005 – SEED, J., E. W. CARNEY, R. A. CORLEY, K. M. CROFTON, J. M. DESESSO, P. M. FOSTER *et al.* « Overview: Using mode of action and life stage information to evaluate the human relevance of animal toxicity data », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 35, n^{os} 8-9, p. 664-672.
- Seidle et Stephens, 2009 – SEIDLE, T., et M. L. STEPHENS. « Bringing toxicology into the 21st century: A global call to action », *Toxicology In Vitro*, vol. 23, n^o 8, p. 1576-1579.
- Sénat des États-Unis, 2010 – UNITED STATES SENATE. *A Bill to amend the Toxic Chemicals Safety Act*, Washington, DC, Sénat des États-Unis.
- Shah et Wambaugh, 2010 – SHAH, I., et J. WAMBAUGH. « Virtual tissues in toxicology », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 13, n^{os} 2-4, p. 314-328.
- Sharara *et al.*, 1998 – SHARARA, F. I., D. B. SEIFER et J. A. FLAWS. « Environmental toxicants and female reproduction », *Fertility and Sterility*, vol. 70, n^o 4, p. 613-622.
- Shine *et al.*, 2008 – SHINE, R., J. PEEK et M. BIRDSALL. « Declining sperm quality in New Zealand over 20 years », *New Zealand Medical Journal*, vol. 121, n^o 1287, p. 50-56.
- Shrader-Frechette, 1991 – SHRADER-FRECHETTE, K. S. *Risk and Rationality: Philosophical Foundations for Populist Reforms*, Berkeley, CA, Presses de l'Université de la Californie.
- Shukla *et al.*, 2010 – SHUKLA, S. J., R. HUANG, C. P. AUSTIN et M. XIA. « The future of toxicity testing: A focus on *in vitro* methods using a quantitative high-throughput screening platform », *Drug Discovery Today*, vol. 15, n^{os} 23-24, p. 997-1007.
- Siegrist *et al.*, 2000 – SIEGRIST, M., G. CVETKOVICH et C. ROTH. « Salient value similarity, social trust, and risk/benefit perception », *Risk Analysis*, vol. 20, n^o 3, p. 353-362.
- Simmons *et al.*, 2009 – SIMMONS, S. O., C. Y. FAN et R. RAMABHADRAN. « Cellular stress response pathway system as a sentinel ensemble in toxicological screening », *Toxicological Sciences*, vol. 111, n^o 2, p. 202-225.
- Simon, 2010 – SIMON, R. M. « Gender differences in knowledge and attitude towards biotechnology ». *Public Understanding of Science*, vol. 19, n^o 6, p. 642-653.
- Sjöberg, 2008 – SJOBERG, L. « Genetically modified food in the eyes of the public and experts », *Risk Management: An International Journal*, vol. 10, n^o 3, p. 168-193.

- Skakkeback *et al.*, 2001 – Skakkeback, N. E., M. E. RAJPERT-DE et K. M. MAIN. « Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects », *Human Reproduction*, vol. 16, p. 972-978.
- Sloot et Hoekstra, 2009 – SLOOT, P. M., et A. G. HOEKSTRA. « Multi-scale modelling in computational biomedicine », *Briefings in Bioinformatics*, vol. 11, n° 1, p. 142-152.
- Slovic, 1987 – SLOVIC, P. « Perception of risk », *Science*, vol. 236, n° 4799, p. 280-285.
- Slovic *et al.*, 1982 – SLOVIC, P., B. FISCHHOFF et S. LICHTENSTEIN. « Why study risk perception? », *Risk Analysis*, vol. 2, n° 2, p. 83-93.
- Slovic *et al.*, 1995 – SLOVIC, P., M. TORBJORN, D. KREWSKI, C. K. MERTZ, N. NEIL et S. BARTLETT. « Intuitive toxicology II. Expert and lay judgments of chemical risks in Canada », *Risk Analysis*, vol. 15, n° 6, p. 661-675.
- Slovic *et al.*, 2002 – SLOVIC, P., M. L. FINUCANE, E. PETERS et D. MACGREGOR. « Rational Actors or Rational Fools? Implications of the Affect Heuristic for Behavioral Economics ». Adresse URL : <http://commonsenseatheism.com/wp-content/uploads/2011/04/Slovic-Rational-actors-or-rational-fools.pdf> (dernier accès le 2011-10-23).
- Smith *et al.*, 2009 – SMITH, B. D., G. L. SMITH, A. HURRIA, G. N. HORTOBAGYI et T. A. BUCHHOLZ. « Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, n° 17, p. 2758-2765.
- Smith et Lourie, 2009 – SMITH, R. C., et B. LOURIE. *Slow Death by Rubber Duck: How the Toxic Chemistry of Everyday Life Affects Our Health*, Toronto (Ontario), Alfred A. Knopf Canada. Publié en français aux Éditions MultiMondes sous le titre *Vilain petit canard*.
- Sommet *et al.*, 2008 – SOMMET, A., S. GROLLEAU, H. BAGHERI, M. LAPEYRE-MESTRE et J. L. MONTASTRUC. « Was the thrombotic risk of rofecoxib predictable from the French Pharmacovigilance Database before 30 September 2004? », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 64, n° 8, p. 829-834.
- Sonich-Mullin *et al.*, 2001 – SONICH-MULLIN, C., R. FIELDER, J. WILTSE, K. BAETAKE, J. DEMPSEY, P. FENNER-CRISP *et al.* « IPCS conceptual framework for evaluating a MOA for chemical carcinogenesis », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 34, p. 146-152.
- Soto *et al.*, 1994 – SOTO, A. M., K. L. CHUNG et C. SONNENSCHIEIN. « The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells », *Environmental Health Perspectives*, vol. 102, n° 4, p. 380-383.

- Spielmann *et al.*, 1997 – SPIELMANN, H., I. POHL, B. DORING, M. LIEBSCH et F. MOLDENHAUER. « The Embryonic Stem Cell Test (EST), an *In Vitro* Embryotoxicity Test Using Two Permanent Mouse Cell Lines: 3T3 Fibroblasts and Embryonic Stem Cells », dans E. OFFORD, A. M. A. PFEIFER et C. A. REINHARDT (réd.), *In Vitro Methods for Pharmacotoxicological Applications*, vol. 10, Lausanne, Suisse, p. 119-127.
- Spielmann *et al.*, 2004 – SPIELMANN, H., E. GENSCHOW, N. A. BROWN, A. H. PIERSMA, A. VERHOEF, M. Q. SPANJERSBERG *et al.* « Validation of the rat limb bud micromass test in the international ECVAM validation study on three *in vitro* embryotoxicity tests », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 32, n° 3, p. 245-274.
- Spielmann *et al.*, 2006 – SPIELMANN, H., A. SEILER, S. BREMER, L. HARENG, T. HARTUNG, H. AHR *et al.* « The practical application of three validated *in vitro* embryotoxicity tests. The report and recommendations of an ECVAM/ZEBET workshop (ECVAM workshop 57) », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 34, n° 5, p. 527-538.
- Spinelli *et al.*, 2007 – SPINELLI, J. J., C. H. NG, J. P. WEBER, J. M. CONNORS, R. D. GASCOYNE, A. S. LAI *et al.* « Organochlorines and risk of non-Hodgkin lymphoma », *International Journal of Cancer*, vol. 121, n° 12, p. 2767-2775.
- Squassina *et al.*, 2010 – SQUASSINA, A., M. MANCHIA, V. G. MANOLOPOULOS, M. ARTAC, C. LAPPAMANAKOU, S. KARKABOUNA *et al.* « Realities and expectations of pharmacogenomics and personalized medicine: Impact of translating genetic knowledge into clinical practice », *Pharmacogenomics*, vol. 11, n° 8, p. 1149-1167.
- Starr, 1969 – STARR, C. « Social benefit versus technological risk », *Science*, vol. 165, n° 899, p. 1232-1238.
- STATS, 2009 – STATISTICAL ASSESSMENT SERVICE. *Toxicologists' Opinions on Chemical Risk: A Survey of the Society of Toxicology*, Fairfax, VA, Service d'évaluation statistique, Centre de communication en matière de santé et de risques, Université George-Mason.
- Stephens, 2010 – STEPHENS, M. L. « An animal protection perspective on 21st century toxicology », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 13, n°s 2-4, p. 291-298.
- Stephenson et Soloman, 2007 – STEPHENSON, G. R., et K. R. SOLOMAN. *Pesticides and the Environment*, Guelph (Ontario), Réseau canadien des centres de toxicologie.
- Strategic Counsel, 2007 – STRATEGIC COUNSEL. *Final Report: Focus Testing of Pesticide Messages and Labels*, Toronto (Ontario), The Strategic Counsel.
- Stummann *et al.*, 2007 – STUMMANN, T. C., L. HARENG et S. BREMER. « Embryotoxicity hazard assessment of methylmercury and chromium using embryonic stem cells », *Toxicology*, vol. 242, n°s 1-3, p. 130-143.

- Stummann *et al.*, 2008 – STUMMANN, T. C., L. HARENG et S. BREMER. « Embryotoxicity hazard assessment of cadmium and arsenic compounds using embryonic stem cells », *Toxicology*, vol. 252, n^{os} 1-3, p. 118-122.
- Sturgis et Allum, 2004 – STURGIS, P., et N. ALLUM. « Science in society: Re-evaluation the deficit model of public attitudes », *Public Understanding of Science*, vol. 13, p. 55-74.
- Swanson *et al.*, 1997 – SWANSON, M. B., G. A. DAVIS, L. E. KINCAID, T. W. SCHULTZ, J. E. BARTMESS, S. L. JONES et E. L. GEORGE. « A screening method for ranking and scoring chemicals by potential human health and environmental impacts », *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 16, n^o 2, p. 372-383.
- Tacke, 1999 – TACKE, V. *Organisational constructions of the BSE problem: A systems theoretical case study on the globalisation of risk*, Florence, Italie.
- TCGA, 2008 – THE CANCER GENOME ATLAS. « Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways », *Nature*, vol. 455, n^o 7216, p. 1061-1068.
- Tedesco *et al.*, 2001 – TEDESCO R., J. A. THOMAS, B. S. KATZENELLENBOGEN et J. A. KATZENELLENBOGEN. « The estrogen receptor: A structure-based approach to the design of new specific hormone-receptor combinations », *Chemistry and Biology*, vol. 8, n^o 3, p. 277-287.
- Thompson *et al.*, 2008 – THOMPSON, C. M., B. SONAWANE, H. A. BARTON, R. S. DEWOSKIN, J. C. LIPSCOMB, P. SCHLOSSER *et al.* « Approaches for applications of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 11, n^o 7, p. 519-547.
- Timbrell, 1998 – TIMBRELL, J. A. « Biomarkers in toxicology », *Toxicology*, vol. 129, n^o 1, p. 1-12.
- Tong *et al.*, 2009 – TONG, W., H. FANG et D. MENDRICK. « Toxicogenomics and cell-based assays for toxicology », *Interdisciplinary Bio Central*, vol. 1, n^o 3, p. 1-5.
- Tornero-Velez *et al.*, 2010 – TORNERO-VELEZ, R., J. XUE, J. DAVIS, V. ZARTARIAN et R. W. SETZER. *Permethrin Sheds-PBPK Linked Model Case Study*, Washington, DC, Office of Research and Development, National Exposure Research Laboratory.
- Tox21, 2008 – TOX21. *Memorandum of Understanding on High Throughput Screening, Toxicity Pathway Profiling, and Biological Interpretation of Findings*, Washington, DC. Adresse URL : <http://www.niehs.nih.gov/news/releases/2008/docs/ntpncgcepmou.pdf> (dernier accès le 2011-10-08).

- Tox21, 2010 – TOX21. *Memorandum of Understanding on High Throughput Screening, Toxicity Pathway Profiling, and Biological Interpretation of Findings*, Washington, DC. Adresse URL : <http://www.niehs.nih.gov/news/releases/2010/docs/mou-contract.pdf> (dernier accès le 2011-10-08).
- Tugwood *et al.*, 2003 – TUGWOOD, J. D., L. E. HOLLINS et M. J. COCKERILL. « Genomics and the search for novel biomarkers in toxicology », *Biomarkers*, vol. 8, n° 2, p. 79-92.
- Tversky et Kahneman, 1981 – TVERSKY, A., et D. KAHNEMAN. « The framing of decisions and the psychology of choice », *Science*, vol. 211, p. 453-458.
- Tyshenko *et al.*, 2008 – TYSHENKO, M. G., K. P. PHILLIPS, M. MEHTA, R. POIRIER et W. LEISS. « Risk communication of endocrine-disrupting chemicals: Improving knowledge translation and transfer », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, vol. 11, n°s 3-4, p. 345-350.
- UE, 1976 – UNION EUROPÉENNE. *Directive 76/768/CEE du Conseil, du 27 juillet 1976, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques*. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31976L0768:fr:HTML> (dernier accès le 2011-10-17).
- UE, 1993 – UNION EUROPÉENNE. *Directive 93/35/CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifiant, pour la sixième fois, la directive 76/768/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques*. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0035:FR:HTML> (dernier accès le 2011-10-17).
- UE, 2002 – UNION EUROPÉENNE. *Règlement (CE) No 178/2002 du Parlement Européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires*. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:031:0001:0024:FR:PDF> (dernier accès le 2011-09-07).
- UE, 2005 – UNION EUROPÉENNE. *Règlement (CE) No 396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil*, UE, Journal officiel n° L 070 du 16/03/2005, p. 0001-0016.

- UE, 2006 – UNION EUROPÉENNE. *Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) no 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission*, Journal officiel de l'Union européenne, vol. 295.2007, p. L 396/3-849.
- UE, 2009a – UNION EUROPÉENNE. *Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques*. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/JOHtml.do?uri=OJ%3AL%3A2009%3A342%3ASOM%3AFR%3AHTML> (dernier accès le 2011-10-17).
- UE, 2009b – UNION EUROPÉENNE. *Règlement CE n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil*. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:309:0001:01:FR:PDF> (dernier accès le 2011-09-27).
- UE, 2009c – UNION EUROPÉENNE. *Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques*. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/JOHtml.do?uri=OJ%3AL%3A2009%3A342%3ASOM%3AFR%3AHTML> (dernier accès le 2011-10-17).
- van Benthem *et al.*, 2010 – VAN BENTHEM, J., S. FELTER, T. HEINONEN, A. POTH, R. SERAFIMOVA et J. VAN DELFT. *Draft Report on Alternative (Non-Animal) Methods for Cosmetics Testing – Chapter 3: Carcinogenicity*, Bruxelles, Belgique, Commission européenne.
- Vandebriel et van Loveren, 2010 – VANDEBRIEL, R. J., et H. VAN LOVEREN. « Non-animal sensitization testing: State-of-the-art », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 40, n° 5, p. 389-404.
- van de Waterbeemd et Gifford, 2003 – VAN DE WATERBEEEMD, H., et E. GIFFORD. « ADMET in *in silico* modelling: Towards prediction paradise? », *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 2, n° 3, p. 192-204.
- van Leeuwen *et al.*, 2009 – VAN LEEUWEN, K., T. W. SCHULTZ, T. HENRY, B. DIDERICH et G. D. VEITH. « Using chemical categories to fill data gaps in hazard assessment », *SAR QSAR Environmental Research*, vol. 20, n° 3-4, p. 207-220.
- Venter *et al.*, 2001 – VENTER, J. C., M. D. ADAMS, E. W. MYERS, P. W. LI, R. J. MURAL, G. G. SUTTON *et al.* « The sequence of the human genome », *Science*, vol. 291, n° 5507, p. 1304-1351.

- Wade *et al.*, 1997 – WADE, M. G., D. DESAULNIERS, K. LEINGARTNER et W. G. FOSTER. « Interactions between endosulfan and dieldrin on estrogen-mediated processes *in vitro* and *in vivo* », *Reproductive Toxicology*, vol. 11, n° 6, p. 791-798.
- Wagner *et al.*, 1995 – WAGNER, P. M., J. V. NABHOLZ et R. J. KENT. « The new chemicals process at the Environmental Protection Agency (EPA): Structure-activity relationships for hazard identification and risk assessment », *Toxicology Letters*, vol. 79, n°s 1-3, p. 67-73.
- Wambaugh et Shah, 2010 – WAMBAUGH, J., et I. SHAH. « Simulating microdosimetry in a virtual hepatic lobule », *PLoS Computational Biology*, vol. 6, n° 4.
- Warhurst, 2006 – WARHURST, A. M. « Assessing and managing the hazards and risks of chemicals in the real world – the role of the EU's REACH proposal in future regulation of chemicals », *Environment International*, vol. 32, n° 8, p. 1033-1042.
- Wilde, 1998 – WILDE, G. J. S. « Risk Homeostasis: A Synopsis », dans A. M. HERZBERG et I. KRUPKA (éd.), *Statistics, Science, and Public Policy. II Hazards and Risks*, Kingston (Ontario), Université Queen's, p. 39-45.
- Williams *et al.*, 2009 – WILLIAMS, E. S., J. PANKO et D. J. PAUSTENBACH. « The European Union's REACH regulation: A review of its history and requirements », *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 39, n° 7, p. 553-575.
- Wondrousch *et al.*, 2010 – WONDROUSCH, D., A. BOHME, D. THAENS, N. OST et G. SCHUURMANN. « Local electrophilicity predicts the toxicity-relevant reactivity of Michael Acceptors », *The Journal of Physical Chemistry Letters*, vol. 1, n° 10, p. 1605-1610.
- Wood *et al.*, 2007 – WOOD, L. D., D. W. PARSONS, S. JONES, J. LIN, T. SJOBLOM, R. J. LEARY et al. « The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers », *Science*, vol. 318, n° 5853, p. 1108-1113.
- Worth, 2010 – WORTH, A. P. « The Role of QSAR Methodology in the Regulatory Assessment of Chemicals », dans T. PUZYN, J. LESZCZYNSKI et M. T. D. CRONIN (éd.), *Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications*, vol. 8, New York, NY, Springer.
- Worth et Balls, 2004 – WORTH, A. P., et M. BALLS. « The principles of validation and the ECVAM validation process », *Alternatives to Laboratory Animals*, vol. 32, Suppl. 1, p. 623-629.
- Wynne, 1987 – WYNNE, B. *Risk Management and Hazardous Waste: Implementation and the Dialectics of Credibility*, New York, NY, Springer-Verlag.
- Xia *et al.*, 2008 – XIA, M., R. HUANG, K. L. WITT, N. SOUTHALL, J. FOSTEL, M. H. CHO *et al.* « Compound cytotoxicity profiling using quantitative high-throughput screening », *Environmental Health Perspectives*, vol. 116, n° 3, p. 284-291.

- Xia *et al.*, 2009 – XIA, M., R. HUANG, Y. SUN, G. L. SEMENZA, S. F. ALDRED, K. L. WITT *et al.* « Identification of chemical compounds that induce HIF-1 α activity », *Toxicological Sciences*, vol. 112, n^o 1, p. 153-163.
- Yamada et Cukierman, 2007 – YAMADA, K. M., et E. CUKIERMAN. « Modeling tissue morphogenesis and cancer in 3D », *Cell*, vol. 130, n^o 4, p. 601-610.
- Yang *et al.*, 2006 – YANG, C., R. D. BENZ et M. A. CHEESEMAN. « Landscape of current toxicity databases and database standards », *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, vol. 9, n^o 1, p. 124-133.
- Younglai *et al.*, 1998 – YOUNGLAI, E. V., J. A. COLLINS et W. G. FOSTER. « Canadian semen quality: An analysis of sperm density among eleven academic fertility centers », *Fertility and Sterility*, vol. 70, n^o 1, p. 76-80.
- Zahm et Ward, 1998 – ZAHM, S. H., et M. H. WARD. « Pesticides and childhood cancer », *Environmental Health Perspectives*, vol. 106, Suppl. 3, p. 893-908.
- Zarbl *et al.*, 2010 – ZARBL, H., M. A. GALLO, J. GLICK, K. Y. YEUNG et P. VOUIROS. « The vanishing zero revisited: Thresholds in the age of genomics », *Chemistry and Biology Interact*, vol. 184, n^{os} 1-2, p. 273-278.

Évaluations du Conseil des académies canadiennes

Les rapports d'évaluation ci-dessous peuvent être téléchargés depuis le site Web du CCA (www.sciencepourlepublic.ca) :

- Des animaux en santé, un Canada en santé (2011)
- La taxonomie canadienne : explorer la biodiversité, créer des possibilités (2010)
- Honnêteté, responsabilité et confiance : Promouvoir l'intégrité en recherche au Canada (2010)
- Meilleure recherche = Meilleur management (2009)
- La gestion durable des eaux souterraines au Canada (2009)
- Innovation et stratégies d'entreprise : pourquoi le Canada n'est pas à la hauteur (2009)
- Vision pour l'Initiative canadienne de recherche dans l'Arctique – Évaluation des possibilités (2008)
- La production d'énergie à partir des hydrates de gaz – potentiel et défis pour le Canada (2008)
- Petit et différent : perspective scientifique sur les défis réglementaires du monde nanométrique (2008)
- La transmission du virus de la grippe et la contribution de l'équipement de protection respiratoire individuelle – Évaluation des données disponibles (2007)
- L'État de la science et de la technologie au Canada (2006)

Les évaluations suivantes fait présentement l'objet de délibérations du comité d'experts :

- Rendement scientifique et financement de la recherche
- Les femmes dans la recherche universitaire
- Gestion durable de l'eau des terres agricoles du Canada
- L'état de la science et de la technologie au Canada
- L'état de la recherche-développement industrielle au Canada
- Incidences socio-économiques des investissements dans l'innovation
- L'océanographie au Canada

Conseil des gouverneurs du Conseil des académies canadiennes¹

Elizabeth Parr-Johnston, C.M., présidente

Ancienne rectrice de l'Université du Nouveau-Brunswick et ancienne rectrice de l'Université Mont Saint Vincent, Chester Basin (Nouvelle-Écosse)

John Cairns, MACSS

Professeur de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

Marie D'lorio, MSRC

Directrice générale par intérim, Institut national de nanotechnologie, Conseil national de recherches, Edmonton (Alberta)

Richard Drouin, C.C.

Avocat, McCarthy Tétrault, Québec (Québec)

Henry Friesen, C.C., MSRC, MACSS

Professeur émérite distingué et membre principal du Centre pour le progrès de la médecine Faculté de médecine, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

Claude Jean

Premier vice-président et directeur général, DALSA Semiconducteur, Bromont (Québec)

John Leggat, MACG

Expert-conseil, CFN Consultants, Ottawa (Ontario)

Thomas Marrie, MACSS

Doyen, Faculté de médecine, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)

Jeremy McNeil, MSRC

Professeur invité Helen Battle, Département de biologie, Université Western Ontario, London (Ontario)

Axel Meisen, MACG

Président, Prévision, Alberta Innovates – Technology Futures (AITF), Edmonton (Alberta)

¹ en date du 31 décembre 2011.

Comité consultative scientifique du Conseil des académies canadiennes²

Tom Brzustowski, O.C., MSRC, MACG, président

Professeur RBC Groupe financier en commercialisation de l'innovation, Université d'Ottawa Ottawa (Ontario)

Susan A. McDaniel, MSRC, vice-présidente

Professeure de sociologie et titulaire de la Chaire de recherche Prentice en démographie et économie mondiales, Université de Lethbridge, Lethbridge (Alberta)

Michel G. Bergeron, C.M., O.Q., MACSS

Professeur et directeur, Centre de recherche en infectiologie, Université Laval, Québec (Québec)

Margaret Conrad, O.C., MSRC

Professeure émérite et professeure honoraire de recherche, Université du Nouveau-Brunswick Fredericton (Nouveau-Brunswick)

Marcel Côté

Associé fondateur, SECOR inc., Montréal (Québec)

Jean Gray, C.M., MACSS

Professeure émérite de médecine, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)

Judith Hall, O.C., MSRC, MACSS

Professeure de pédiatrie et de génétique médicale, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

John Hepburn, MSRC

Vice-recteur à la recherche et international, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

Daniel Krewski

Professeur d'épidémiologie et de médecine communautaire, directeur scientifique du Centre R. Samuel McLaughlin d'évaluation du risque sur la santé des populations, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

Norbert R. Morgenstern, C.M., MSRC, MACG

Professeur émérite d'université en génie civil, Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta)

John P. Smol, MSRC

Codirecteur du laboratoire PEARL (laboratoire d'évaluation et de recherches paléo-écologiques en environnement), Université Queen's Kingston (Ontario)

Joseph D. Wright, MACG

Ancien président-directeur général, Institut canadien de recherche sur les pâtes et papiers, Gibsons (Colombie-Britannique)



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