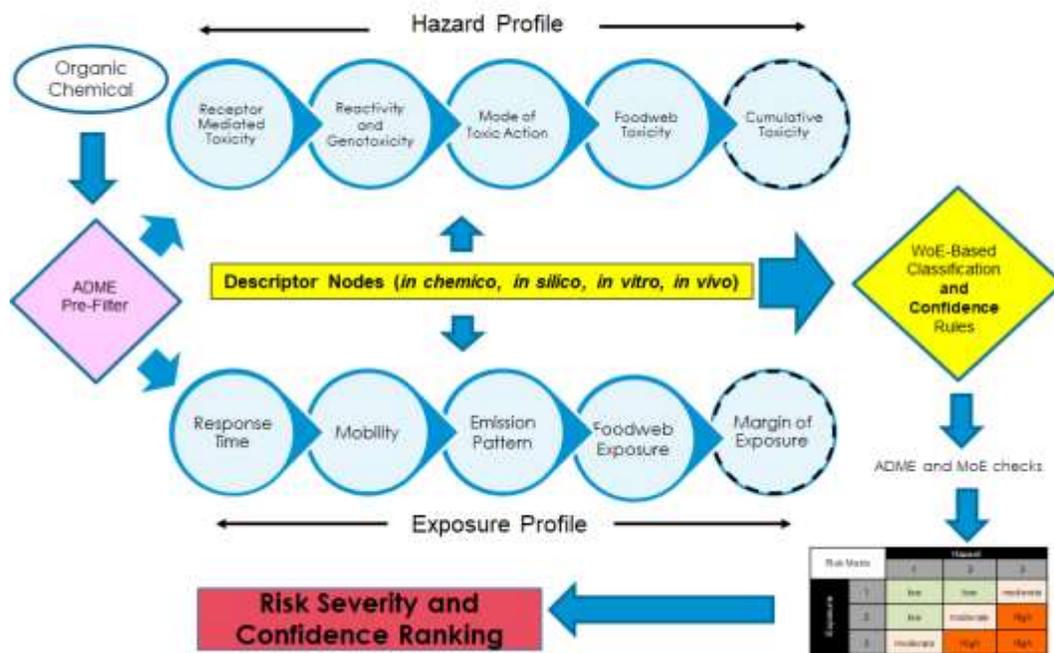




## Document sur l'approche scientifique

Version 2.0 de l'approche de la Classification du risque écologique pour la priorisation des substances organiques figurant sur la Liste intérieure des substances du Canada et qui ne répondaient pas aux critères de catégorisation



EN	FR
Hazard Profile	Profil de danger
Organic Chemical	Substance chimique organique
Receptor Mediated Toxicity	Toxicité médiée par des récepteurs
Reactivity and Genotoxicity	Réactivité et génotoxicité
Mode of Toxic Action	Mode d'action toxique
Foodweb Toxicity	Toxicité pour le réseau trophique
Cumulative Toxicity	Toxicité cumulative
ADME Pre-Filter	Préfiltre ADME
Descriptor Nodes ( <i>in chemico</i> , <i>in silico</i> , <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> )	Nœuds des descripteurs ( <i>in chemico</i> , <i>in silico</i> , <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> )

WoE-Based Classification and <b>Confidence</b> Rules	Classification basée sur le poids de la preuve et règles d'établissement de la cote de <b>confiance</b>
Response Time	Temps de réponse
Mobility	Mobilité
Emission Pattern	Profil d'émission
Foodweb Exposure	Exposition du réseau trophique
Margin of Exposure	Marge d'exposition
ADME and MoE checks	Vérifications de l'ADME et de la ME
Exposure Profile	Profil d'exposition
Risk Severity and Confidence Ranking	Gravité du risque et cote de confiance
Risk Matrix	Matrice de risque
Hazard	Danger
Exposure	Exposition
Low	Faible
Moderate	Modérée
High	Élevée

## Division de l'évaluation écologique

Direction générale des sciences et de la technologie

Environnement et Changement climatique Canada

No de cat. : En84-287/2022F-PDF

ISBN 978-0-660-42125-4

Le contenu de cette publication ou de ce produit peut être reproduit en tout ou en partie, et par quelque moyen que ce soit, sous réserve que la reproduction soit effectuée uniquement à des fins personnelles ou publiques mais non commerciales, sans frais ni autre permission, à moins d'avis contraire.

On demande seulement :

- de faire preuve de diligence raisonnable en assurant l'exactitude du matériel reproduit;
- d'indiquer le titre complet du matériel reproduit et l'organisation qui en est l'auteur;
- d'indiquer que la reproduction est une copie d'un document officiel publié par le gouvernement du Canada et que la reproduction n'a pas été faite en association avec le gouvernement du Canada ni avec l'appui de celui-ci.

La reproduction et la distribution à des fins commerciales est interdite, sauf avec la permission écrite de l'auteur. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec l'informathèque d'Environnement et Changement climatique Canada au 1-800-668-6767 (au Canada seulement) ou 819-997-2800 ou par courriel à [enviroinfo@ec.gc.ca](mailto:enviroinfo@ec.gc.ca).

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de l'Environnement et Changement climatique, 2022.

Also available in English

## Remerciements

La version 2.0 de la Classification du risque écologique des substances organiques (CRE2) a considérablement évoluée par rapport à la première version publiée par Environnement et Changement climatique Canada (ECCC) en 2016 pour la troisième phase du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC3). La CRE2 génère des données servant à l'établissement des priorités post-2020 fondées sur les risques et à la planification des activités d'évaluation réglementaire. La conception et les calculs de la CRE2 ont été réalisés par Mark Bonnell, conseiller scientifique principal, Division de l'évaluation écologique (DEE), Direction générale des sciences et de la technologie, qui en a aussi fait un document officiel. Plusieurs personnes et groupes ont contribué aux aspects informatiques et rationnels de la conception et des fonctions de la CRE2. ECCC tient à souligner leur soutien très utile au cours de l'élaboration de la CRE2, qui n'aurait pu être menée à terme sans eux.

- Alexander Okonski, DEE (soutien informatique)
- Beate Escher, Institut fédéral suisse des sciences et technologies de l'eau (mode d'action)
- Chris Fraser, DEE (soutien au Document sur l'approche scientifique (DASci) et EPER)
- Bryon Shore, DEE (AQ-CQ, soutien informatique et logique)
- Carlie Lalone, US EPA Office of Research and Development (soutien informatique)
- Danie Dube, anciennement d'ECCC (suivi de la Liste intérieure des substances du Canada)
- Danny Lee, DEE (soutien informatique)
- Detelina Dimitrova, Laboratoire de chimie mathématique, Bulgarie (soutien informatique)
- Drew MacDonald, DEE (soutien informatique)
- Franklin Bauer, Kreatis, Inc. (soutien informatique)
- Gail Bonnell, anciennement d'ECCC (soutien au DASci)
- Hristiana Ivanova, Laboratoire de chimie mathématique, Bulgarie (soutien informatique)
- Irina Dermen, Laboratoire de chimie mathématique, Bulgarie (soutien informatique)
- James Armitage, Armitage Environmental Research, Inc. (soutien informatique)
- James Anupol, DEE (soutien au DASci)
- Jerod Miksza, DEE (soutien informatique)
- Jessy Kurias, DEE (soutien informatique)
- Jon Arnot, Arnot Research and Consulting, Inc. (soutien informatique)
- Kamel Mansouri, Integrated Laboratory Systems, Inc. (soutien informatique)

- Kristin Isaacs, US EPA Office of Research and Development (soutien informatique)
- Mace Baron, US EPA National Health and Environmental Effects Research (soutien informatique)
- Marc Fernandez, DEE (soutien concernant les substances UVCB)
- Marisol Eggleton, DEE (consultation SciAD)
- Michael Beking, DEE (soutien informatique et logique)
- Nikolai Nikolov, Institut national de l'alimentation du Danemark, DTU (soutien informatique)
- Groupe de gestion QSAR et Groupe d'étude de cas IATA de l'OCDE (concepts)
- Ovanes Mekenyan, Laboratoire de chimie mathématique, Bulgarie (soutien informatique)
- Paul Thomas, Kreatis Inc. (soutien informatique)
- Sam Casey, US EPA Office of Research and Development (soutien informatique)
- Todd Martin, US EPA Office of Pollution Prevention and Toxics (soutien informatique)

Le présent document a fait l'objet d'un examen externe par des pairs et d'une consultation avec des membres du gouvernement dans le cadre du programme américain APCRA (*Accelerating the Pace of Chemicals Risk Assessment*)<sup>1</sup>. Des commentaires sur les parties techniques du document ont été reçus de Kellie Fay de l'Office of Pollution Prevention and Toxics, au nom de l'Environmental Protection Agency des États-Unis (US EPA) et de Doris Hirmann au nom des Unités d'évaluation de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA). ECCC remercie ces deux agences pour le temps et les efforts qu'elles ont consacrés à la révision du rapport. Les commentaires de ces agences ont été pris en compte pour la présente ébauche aux fins d'une consultation publique. Le contenu et le résultat final du rapport demeurent la responsabilité d'Environnement et Changement climatique Canada.

---

<sup>1</sup> [Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment \(APCRA\) | Safer Chemicals Research | US EPA.](#)

## RÉSUMÉ

En 2016, Environnement et Changement climatique Canada (ECCC) a élaboré et publié une approche scientifique du XXI<sup>e</sup> siècle pour redéfinir les priorités concernant 640 substances chimiques organiques dans le cadre de la troisième phase du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC). Connue sous le nom de Classification du risque écologique des substances organiques (CRE), cette première version de la CRE (CRE1) a été appliquée aux substances organiques qui répondaient aux critères d'une évaluation plus poussée des risques après la catégorisation des substances figurant sur la *Liste intérieure des substances* (LIS) réalisée par le gouvernement du Canada en 2006, au titre de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE).

Depuis, ECCC a raffiné l'approche de la CRE, ce qui a mené à la création de la deuxième version (CRE2). Le présent Document sur l'approche scientifique décrit l'approche ayant mené à la CRE2 et les résultats de son application à quelque 12 200 substances organiques figurant sur la LIS qui ne répondaient pas aux critères d'une évaluation plus approfondie des risques selon l'exercice de catégorisation de 2006. L'approche de la CRE2 s'appuie sur celle de la CRE1 et cherche à lever les principales incertitudes précédemment relevées dans la CRE1 par une meilleure intégration et une plus grande transparence des concepts de poids de la preuve, l'élargissement de « l'espace » toxicologique et de l'exposition utilisé pour évaluer le danger et l'exposition, la prise en compte élargie du domaine d'applicabilité du modèle, la mise à jour et la restructuration de la logique de décision régissant les règles de classification sur la base des nouveaux outils et des enseignements tirés de la CRE1, un accent accru mis sur la toxicité et la neurotoxicité pour le développement et la reproduction à long terme et l'introduction d'une cote de confiance et de gravité à l'égard des résultats de la classification de l'exposition, du danger et du risque.

La CRE2 est considérée comme une méthode de type approche intégrée en matière d'essais et d'évaluation (IATA : integrated approach to testing and assessment) à débit élevé, car elle fait appel à de nombreuses sources de « données autres » (également connues sous le nom de « nouvelles approches méthodologiques » ou NAM), notamment les données *in silico*, *in chemico* et *in vitro* pour compléter les sources *in vivo* classiques et obtenir des données probantes servant à la classification des risques. L'approche de la CRE2 regroupe de multiples sources de données sur les profils chimiques pour évaluer le danger (toxicité) et l'exposition. Ces données probantes sont comparées aux règles logiques établies pour la classification du danger, de l'exposition et du risque afin de déterminer si de futures activités d'évaluation sont justifiées. Les détails de toutes les règles de classification selon la CRE2 sont présentés dans les annexes du présent Document sur l'approche scientifique, tandis que le fondement scientifique de la CRE2, figurant dans les descripteurs de profil, est présenté dans le corps du texte. Une cote de confiance et une cote de gravité sont également associées à chaque classification selon la CRE2. La cote de confiance est une mesure du consensus à l'égard des données et de leur disponibilité. La cote de gravité est une mesure du degré de danger, d'exposition ou de risque et sert à pondérer les différents résultats de la classification selon la CRE2 en vue d'éventuelles activités d'évaluation.

Des exemples de résultats d'évaluation des risques et d'activités d'évaluation ciblée (p. ex., l'identification des substances actives sur le plan endocrinien, la possibilité d'évaluer les risques cumulatifs et les substitutions regrettables) sont présentés pour démontrer comment ECCC peut

appliquer l'approche de la CRE2 pour planifier des travaux futurs. Les résultats de la classification des risques et les cotes de confiance et de gravité pour les quelque 12 200 substances de la LIS sont contenus dans une feuille de calcul Microsoft Excel®, laquelle constitue un document d'appui au présent Document sur l'approche scientifique.

# TABLE DES MATIÈRES

1.	Introduction .....	13
1.1	CRE version 1.0.....	13
1.2	Introduction à la version 2.0 de la CRE .....	16
2.	Concepts fondamentaux de l’approche de la CRE2.....	19
2.1	Utilisation des méthodes informatiques .....	19
2.2	Poids de la preuve et niveau d’incertitude acceptable.....	20
2.2.1	Approche du poids de la preuve .....	20
2.2.2	Niveau d’incertitude acceptable.....	22
2.3	Extrapolation biologique et concept de la voie menant aux effets toxiques (VET).....	23
2.4	Substances chimiques préoccupantes en 1995 et en 2021.....	27
3.	Flux de travail et logique de la CRE2.....	30
3.1.	Identité chimique.....	32
3.2	Classification de substances UVCB ayant une structure représentative .....	36
3.3	Établissement du profil de l’ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) .....	37
3.4	Profil du risque.....	39
3.4.1	Définition de l’espace toxicologique pour l’établissement du profil du danger.....	39
3.4.2	Données toxicologiques utilisées pour l’établissement du profil du danger.....	40
3.4.3	Descripteurs de danger .....	41
3.4.3.1	Interactions médiées par des récepteurs .....	41
3.4.3.2	Réactivité chimique et génotoxicité .....	43
3.4.3.3	Mode d’action toxique.....	48
3.4.3.4	Toxicité pour le réseau trophique.....	51
3.4.3.5	Prise en compte de la toxicité cumulée découlant des expositions chimiques combinées	54
3.5	Profil de l’exposition .....	56
3.5.1	Définition de l’espace d’exposition dans la CRE2 .....	56
3.5.2	Paramétrisation du modèle RAIDAR v3.0 .....	58
3.5.3	Descripteurs de l’exposition .....	60
3.5.3.1	Temps de réponse.....	60
3.5.3.2	Mobilité.....	63

3.5.3.3 Profil d'émission.....	66
3.5.3.4 Exposition du réseau trophique.....	69
3.5.3.5 Marge d'exposition.....	70
3.5.3.6 Profil d'utilisation des substances chimiques.....	72
4. Établissement des cotes de classification et de confiance.....	73
4.1 Danger.....	73
4.2 Exposition.....	77
4.3 Risque.....	81
5. Gravité.....	83
6. Résultats.....	84
6.1 Résultats utilisant la matrice de classification du risque.....	85
6.2 Résultats par activité d'évaluation ciblée.....	88
6.2.1 Perturbateurs endocriniens actifs.....	88
6.2.2 Substitutions regrettables.....	89
6.2.3 Risque cumulatif dans les populations d'espèces vulnérables.....	91
6.2.4 Substances chimiques pouvant nuire à la frontière planétaire.....	94
7. Rendement et conclusions.....	96
8. Incertitudes restantes.....	102
9. Références.....	104
10. ANNEXE I : Résumé des outils <i>in silico</i> et des données empiriques utilisées dans la CRE2.....	114
11. ANNEXE II : Règles de la CRE2 pour l'ADME.....	127
12. ANNEXE III : Règles de classification et établissement des cotes de confiance pour les interactions médiées par des récepteurs.....	131
13. ANNEXE IV : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance pour la réactivité chimique et la génotoxicité.....	141
14. ANNEXE V : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance du mode d'action toxique.....	150
15. ANNEXE VI : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance pour la toxicité pour le réseau trophique.....	160
16. ANNEXE VII : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance pour la toxicité cumulative.....	162
17. ANNEXE VIII : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance à l'égard du temps de réponse.....	165

18. ANNEXE IX : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance pour la mobilité des substances chimiques.....	166
19. ANNEXE X : Règles de classification de l'exposition et d'établissement de la cote de confiance pour le profil d'émission .....	167
20. ANNEXE XI : Règles de classification de l'exposition et d'établissement de la cote de confiance pour l'exposition du réseau trophique .....	171
21. ANNEXE XII : Tableau Excel des principaux résultats de la CRE2 pour quelque 12 200 substances organiques .....	172
22. Annexe XIII : Résultats des profils et de la classification dans la CRE2 pour trois exemples de substances.....	173

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Flux logique de la CRE1 menant à la classification du risque.....	14
Figure 2 : Processus d'établissement des priorités de l'évaluation des risques (EPER) indiquant à quelle étape la CRE2 fournit des données à l'aide de nouvelles sources en données scientifiques et de surveillance .....	17
Figure 3 : Principaux éléments de la démarche du PdP d'après l'OCDE (2019), indiquant comment la CRE2 fait appel à ces éléments .....	21
Figures 4a, b : Distribution en pourcentage des données biologiques obtenues en laboratoire pour les quelque 12 200 substances visées par la CRE2.....	25
Figure 5 : Cascade de données sur le danger dans la CRE2 mettant en relation les interactions mécanistes clés et les effets nocifs à l'aide de la structure de la VET .....	26
Figure 6 : Scénarios C2-2 et C3-2 tirés de MacLeod et al. (2014) décrivant la distribution planétaire rapide des effets (C2-2) qui sont peu réversibles (C3-2) .....	30
Figure 7 : Flux de travail généralisé de la CRE2 menant à la classification du risque d'une substance et à l'établissement des cotes de confiance et de gravité.....	31
Figure 8 : Distribution en pourcentage des types de substances examinés dans la CRE2 .....	33
Figure 9 : Distribution des substances neutres par rapport aux substances ionogènes (ionisées) examinées dans la CRE2.....	34
Figure 10 : Résultats de la qualité de la relation n° CAS/SMILES dans la boîte à outils QSAR v4.4.1 de l'OCDE pour les ~12 200 substances de la CRE .....	35
Figure 11 : Structure des règles de la CRE2 pour des paramètres ADME sélectionnés.....	38
Figure 12 : Principales interactions chimiques-biologiques dans les tissus définissant l'espace toxicologique de la CRE2 (d'après Nendza et al. 2014) .....	39
Figure 13 : Distribution relative des données en pourcentage pour l'établissement du profil des interactions médiées par des récepteurs pour ~12 200 substances de la CRE2, par type de données .....	43

Figure 14 : Analyse de la corrélation paramètre-à-paramètre des données CR <sub>50</sub> pour la liaison aux protéines (log 1/mol) et des concentrations entraînant un effet à 50 % (CE <sub>50</sub> ) pour quatre espèces aquatiques (log 1/mol).....	44
Figure 15 : Distribution relative en pourcentage pour l'établissement du profil de la réactivité chimique et de génotoxicité de ~12 200 substances de la CRE2, par type de données .....	48
Figure 16 : Distribution des attributions des MdA dans la CRE2, incluant les résultats consensuels .....	51
Figure 17 : Distribution des facteurs d'évaluation des dangers (FED) du modèle RAIDAR disponibles pour les substances visées par la CRE2, avec les résultats de RAIDAR .....	54
Figure 18 : Échelle de l'exposition prise en compte dans la CRE2.....	57
Figure 19 : Distribution en pourcentage des temps de réponse calculés pour 12 200 substances de la CRE2 selon les règles de classification de l'exposition pour le temps de réponse .....	63
Figure 20 : Distribution de la distance de parcours caractéristique (DPC) dans l'eau et dans l'air calculée pour 12 200 substances de la CRE2 .....	66
Figure 21 : Distribution des quantités de substances chimiques (kt/an) pour ~12 200 substances de la CRE2, d'après les données sur les quantités extrapolées à partir de la LIS de 1986.....	68
Figure 22 : Distribution en pourcentage des facteurs FEE de RAIDAR pour les 12 200 substances de la CRE2 .....	70
Figure 23 : Flux de travail logique pour déterminer toutes les classifications de danger et les cotes de confiance à l'égard du danger.....	75
Figure 24 : Flux de travail logique pour déterminer toutes les classes d'exposition et les cotes de confiance à l'égard de l'exposition .....	78
Figure 25 : Distribution en pourcentage des substances dans la CRE2 visées par une future activité réglementaire d'après une matrice confiance/gravité du risque .....	87
Figure 26 : Distribution (en %) des résultats de la classification du risque dans la CRE pour 77 substances chimiques préoccupantes émergentes sélectionnées.....	97
Figure 27 : Distribution (en %) des résultats de la classification du danger dans la CRE pour 77 substances chimiques préoccupantes émergentes sélectionnées.....	98
Figure 28 : Pourcentage de concordance de la classification du danger dans la CRE2 pour 29 substances répertoriées comme substances SVHC candidates dans l'UE.....	99

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Pourcentage des substances de la CRE2 associées à des données sur le profil d'utilisation, par source de données.....	72
Tableau 2 : Attribution des cotes de confiance aux descripteurs de danger .....	76
Tableau 3 : Attribution par catégorie des cotes totales de confiance à l'égard du danger.....	77
Tableau 4 : Attribution des cotes de confiance au niveau des descripteurs de l'exposition .....	80
Tableau 5 : Attribution des catégories pour les cotes totales de confiance à l'égard de l'exposition .....	81
Tableau 6 : Matrice utilisée pour déterminer le risque en fonction des cotes de classification du danger et de l'exposition.....	82

Tableau 7 : Résumé des résultats de la classification du risque et du niveau de confiance à l'égard du risque pour les ~12 200 substances de la CRE2 .....	83
Tableau 8 : Règles et méthode d'établissement des cotes de gravité des substances .....	84
Tableau 9 : Matrice de confiance-gravité pour le risque associé aux ~12 200 substances dans la CRE2... 86	86
Tableau 10 : Distribution des perturbateurs endocriniens potentiels dans la CRE2 en fonction de la cote de confiance.....	88
Tableau 11 : Matrice confiance-classification pour les résultats de classification de danger (%) dans la CRE2, exclusion faite des résultats non disponibles .....	90
Tableau 12 : Activités réglementaires futures suggérées d'après une matrice de confiance-gravité pour le danger .....	91
Tableau 13 : Exemple d'estimation des risques cumulatifs pour certaines substances de la CRE2 utilisées comme parfums .....	92
Tableau 14 : Exemple de 20 substances de la CRE2 dont le profil indique qu'elles présentent une menace potentielle pour la frontière planétaire .....	95
Tableau 15 : Comparaison des désignations de substance faiblement prioritaire selon la TSCA et de la classification du risque dans la CRE2 .....	101

# 1. Introduction

## 1.1 CRE version 1.0

En 2016, Environnement et Changement climatique Canada (ECCC) a élaboré avec succès et publié une approche scientifique du XXI<sup>e</sup> siècle pour redéfinir les priorités à l'égard de 640 substances chimiques organiques dans le cadre de la troisième phase du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC). Connue sous le nom d'approche de la Classification du risque écologique des substances organiques (CRE) (ECCC 2016), cette première version de la CRE (CRE1) a été appliquée aux substances organiques qui avaient été classées comme substances persistantes et intrinsèquement toxiques (PiT) ou bioaccumulables et intrinsèquement toxiques (BiT), selon les critères utilisés par le gouvernement du Canada dans son exercice de catégorisation de 2006. Cette catégorisation constituait un exercice de priorisation mené au titre de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE), qui a permis de juger prioritaires 4 300 des quelque 23 000 substances figurant sur la Liste intérieure des substances (LIS) en vue d'une évaluation plus approfondie dans le cadre du PGPC. Le Canada avait déjà évalué toutes les substances catégorisées comme étant persistantes, bioaccumulables et intrinsèquement toxiques (PBiT) au cours de l'initiative Défi 2006-2012 du PGPC.

La CRE1 était une approche fondée sur le risque qui utilisait plusieurs descripteurs des substances chimiques (plusieurs sources de données) pour établir des profils de danger (puissance) et d'exposition pour chaque substance chimique. Les profils ont été ensuite comparés à des règles pondérées de classification des dangers et de l'exposition afin de déterminer une classification globale du risque posé par une substance chimique organique. Cette approche a permis au Canada de respecter son engagement de 2020 à l'égard de l'ASGIPC<sup>2</sup> en redéfinissant la façon dont les priorités en matière de substances chimiques organiques sont établies en vue d'une évaluation plus approfondie des risques à l'aide des meilleures données scientifiques les plus récentes. Ce faisant, la CRE1 a permis de mieux définir les substances chimiques les plus préoccupantes pour l'environnement dans le cadre du PGPC<sup>3</sup> et a démontré qu'une approche fondée sur le poids de la preuve était viable et même préférable pour l'établissement des priorités en matière de substances chimiques organiques.

La CRE1 a été examinée et publiée par l'initiative des études de cas sur les approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (IATA) de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), dans le cadre du troisième cycle d'examen (OCDE 2018). La figure 1 de l'étude de cas des IATA d'ECCC (OCDE 2017) illustre le flux logique de la classification des substances à l'aide de la CRE1. De plus amples détails sur la CRE1 sont disponibles dans ECCC (2016). La redéfinition des priorités pour les substances organiques du PGPC selon la CRE1 a eu un impact important. Non seulement moins de substances nécessitaient une évaluation plus poussée des risques pour l'environnement (~ 80 % de moins), mais il en résultait une parité beaucoup plus grande (~ 55 %) dans la priorité des substances organiques nécessitant selon Santé Canada une évaluation plus poussée des risques pour la santé

---

<sup>2</sup> [Approche stratégique de la gestion internationale des produits chimiques.](#)

humaine. En fin de compte, la CRE1 a permis au gouvernement du Canada d'allouer plus efficacement son temps et ses ressources à la gestion des substances chimiques en ciblant les substances chimiques préoccupantes à l'aide d'une approche scientifique moderne du XXI<sup>e</sup> siècle.

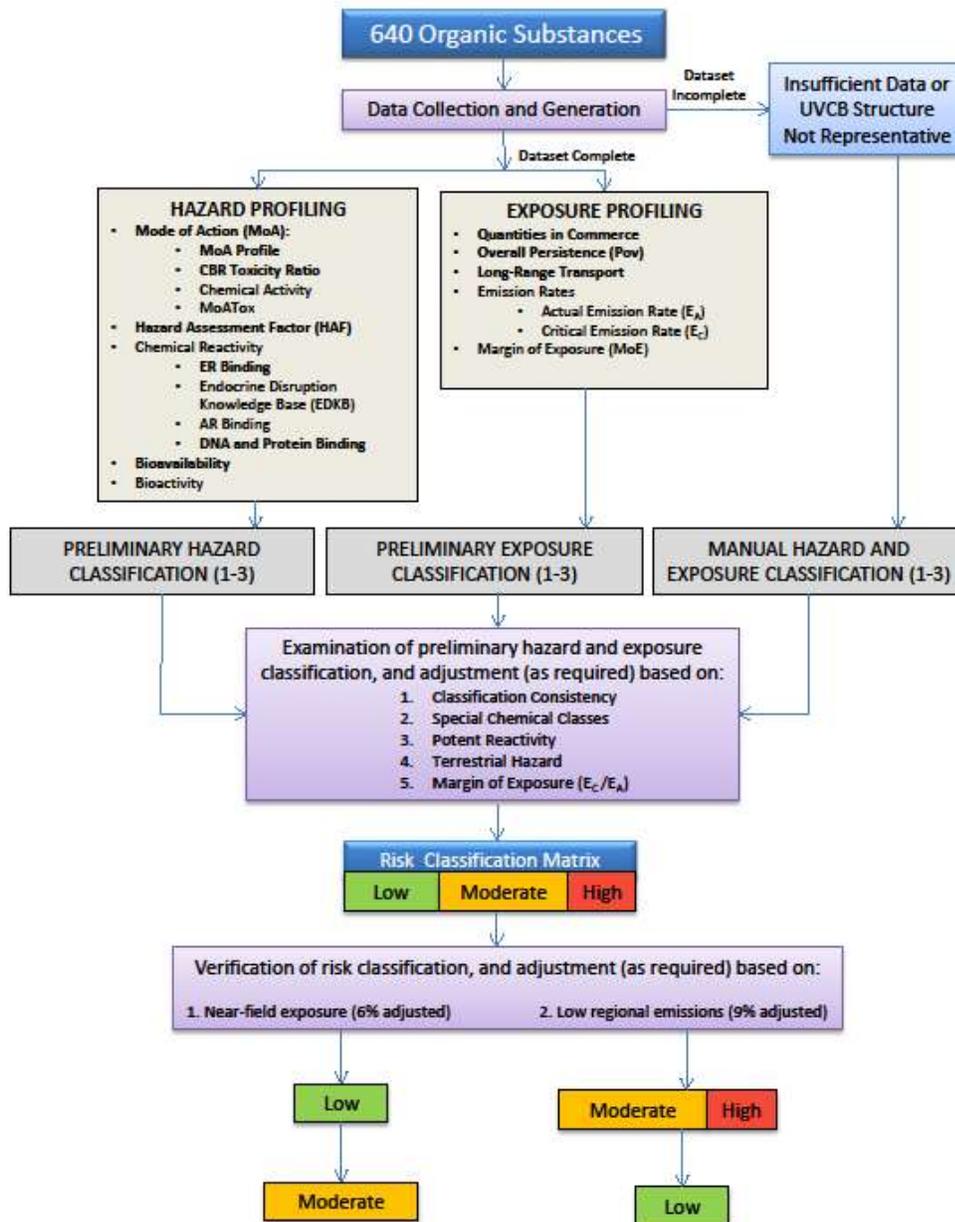


Figure 1 : Flux logique de la CRE1 menant à la classification du risque

EN	FR
640 Organic Substances	640 substances organiques
Data Collection and Generation	Collecte et production de données

Dataset Incomplete	Ensemble de données incomplet
Insufficient Date or UVCB Structure Not Representative	Données insuffisantes ou structure UVCB non représentative
Dataset Complete	Ensemble de données complet
HAZARD PROFILING	PROFIL DE DANGER
Mode of Action (MoA)	Mode d'action (MdA)
MoA Profile	Profil du MdA
CBR Toxicity Ratio	Ratio de toxicité (approche des résidus corporels critiques, RCC)
Chemical Activity	Activité chimique
MoATox	Mode d'action toxicologique
Hazard Assessment Factor (HAF)	Facteur d'évaluation du danger (FED)
Chemical Reactivity	Réactivité chimique
ER Binding	Liaison aux récepteurs des œstrogènes
Endocrine Disruption Knowledge Base (EDKB)	Base de données sur les perturbateurs endocriniens (EDKB)
AR Binding	Liaison aux récepteurs des androgènes
DNA and Protein Binding	ADN et liaison aux protéines
Bioavailability	Biodisponibilité
Bioactivity	Bioactivité
EXPOSURE PROFILING	PROFIL D'EXPOSITION
Quantities of Commerce	Quantités dans le commerce
Overall Persistence (Pov)	Persistance globale ( $P_{gl}$ )
Long-Range Transport	Transport à grande distance
Emission Rates	Taux d'émissions
Actual Emission Rate ( $E_A$ )	Taux d'émissions réelles ( $E_R$ )
Critical Emission Rate ( $E_C$ )	Taux d'émissions critiques ( $E_C$ )
Margin of Exposure (MoE)	Marge d'exposition (ME)
PRELIMINARY HAZARD CLASSIFICATION (1-3)	CLASSIFICATION PRÉLIMINAIRE DU DANGER (1-3)
PRELIMINARY EXPOSURE CLASSIFICATION (1-3)	CLASSIFICATION PRÉLIMINAIRE DE L'EXPOSITION (1-3)
MANUAL HAZARD AND EXPOSURE CLASSIFICATION (1-3)	CLASSIFICATION MANUELLE DU DANGER ET DE L'EXPOSITION (1-3)
Examination of preliminary hazard and exposure classification, and adjustment (as required) based on	Examen de la classification préliminaire du danger et de l'exposition, et ajustement (s'il y a lieu) basé sur :
1. Classification Consistency	1. Cohérence de la classification
2. Special Chemical Classes	2. Classes chimiques spéciales
3. Potent Reactivity	3. Réactivité potentielle
4. Terrestrial Hazard	4. Danger terrestre
5. Margin of Exposure ( $E_C/E_A$ )	5. Marge d'exposition ( $E_C/E_R$ )
Risk Classification Matrix	Matrice de classification du risque

Low	Faible
Moderate	Modéré
High	Élevé
Verification of risk classification, and adjustment (as required) based on	Vérification de la classification du risque, et ajustement (s'il y a lieu) basé sur :
1. Near-field exposure (6% adjusted)	1. Exposition en champ proche (ajustement de 6 %)
2. Low regional emissions (9% adjusted)	2. Faibles émissions régionales (ajustement de 9 %)
Low	Faible
Moderate	Modérée
Moderate	Modérée
High	Élevée
Low	Faible

## 1.2 Introduction à la version 2.0 de la CRE

S'appuyant sur la mise en œuvre réussie de la CRE1 et des enseignements tirés du processus, l'élaboration de la version 2.0 de la CRE (CRE2) a débuté en 2017 et s'est achevée au milieu de 2019. La CRE1 a fourni à ECCC une preuve de concept et pouvait donc être servie de modèle pour bonifier davantage l'approche de la CRE et intégrer de nouvelles sources de données et de nouveaux outils apparus depuis la CRE1. ECCC a ensuite élaboré la CRE2 dans le but de réexaminer environ 12 000 substances chimiques organiques de la LIS qui n'avaient pas satisfait aux critères de catégorisation de 2006 au chapitre de la persistance (P), la bioaccumulation (B) et la toxicité intrinsèque (IT). Tout comme la CRE1, la CRE2 s'applique aux substances organiques définies et aux UVCB organiques<sup>3</sup> dont la structure est connue, mais comprend également les groupements organiques des sels organométalliques identifiés comme substances inorganiques prioritaires dans le cadre du PGPC. La CRE2 tient compte de données d'origine non animale et de données classiques provenant d'expériences menées sur les animaux, et est considérée comme un modèle de priorisation basé sur des « approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation » (IATA). Les résultats de la priorisation de la CRE2 fournissent au gouvernement du Canada des données lui permettant d'établir des priorités et de planifier la gestion des substances chimiques après 2020 dans le cas des substances organiques. Compte tenu de l'approche actuelle du PGPC d'[établissement des priorités de l'évaluation des risques](#) (EPER), la CRE2 est considérée comme nouvel outil scientifique et de surveillance alimentant l'EPER, à la fois en tant que source de données et comme mécanisme de sélection des candidats (figure 2).

<sup>3</sup> UVCB = substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexe ou matières biologiques.

# IRAP 2019 Framework

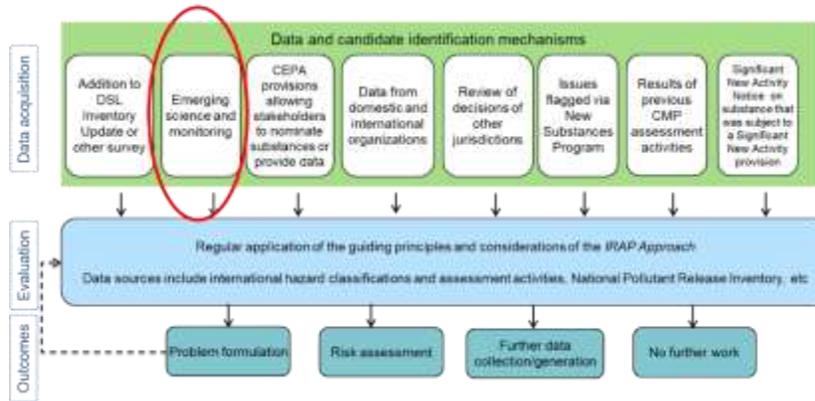


Figure 2 : Processus d'établissement des priorités de l'évaluation des risques (EPER) indiquant à quelle étape la CRE2 fournit des données à l'aide de nouvelles sources en données scientifiques et de surveillance

EN	FR
IRAP 2019 Framework	Cadre de l'EPER pour 2019
Data acquisition	Acquisition de données
Data and candidate identification mechanisms	Mécanismes de sélection des données et des candidats
Addition to DSL Inventory Update or other survey	Ajout à la mise à jour de la LIS ou aux autres inventaires
Emerging science and monitoring	Données nouvelles fournies par la science et la surveillance
CEPA provisions allowing stakeholders to nominate substances or provide data	Dispositions de la LCPE permettant aux parties intéressées de désigner des substances ou de fournir des données
Data from domestic and international organizations	Données provenant d'organisations nationales et internationales
Review of decisions of other jurisdictions	Examen des décisions prises par d'autres instances
Issues flagged via New Substances Program	Problèmes signalés par le Programme des substances nouvelles
Results of previous CMP assessment activities	Résultats des activités d'évaluation précédentes du PGPC
Significant New Activity Notice on substance that was subject to a Significant New Activity provision	Avis de nouvelle activité concernant une substance qui a fait l'objet d'une disposition relative aux nouvelles activités
Evaluation	Évaluation

Regular application of the guiding principles and considerations of the <i>IRAP Approach</i>	Application régulière des principes directeurs et des considérations de <i>l'approche de l'EPER</i>
Outcomes	Résultats
Problem formulation	Formulation du problème
Risk assessment	Évaluation des risques
Further data collection/generation	Collecte/production de données supplémentaires
No further work	Pas de travaux additionnels

Bien que la CRE2 serve surtout à éclairer la planification des travaux du gouvernement du Canada après 2020 pour quelque 12 200 substances organiques (p. ex., établissement et délimitation plus poussée des priorités potentielles, évaluation des risques, substitutions regrettables, détermination des besoins ciblés en matière de recherche et de surveillance, etc.), l'approche peut également être appliquée à d'autres substances organiques qui ne sont pas visées par la CRE2. Par exemple, l'approche de la CRE2 est également utilisée pour générer de manière cohérente des données et des connaissances afin d'éclairer la formulation problématique de substituts et d'analogues du bisphénol A (BPA), un groupe chimique qui ne fait pas partie des quelque 12 200 substances jugées potentiellement prioritaires selon l'approche de l'EPER du PGPC (ECCC, SC 2019). La CRE2 s'appuie sur les concepts de la CRE1, mais les élargit de plusieurs manières, notamment :

- Raffinement des principaux domaines d'incertitude précédemment relevés par ECCC dans la CRE1 et par les membres de l'OCDE lors du 3<sup>e</sup> cycle d'examen des études de cas selon l'approche IATA de l'OCDE
- Meilleure intégration et transparence des concepts du poids de la preuve, également relevés par les membres de l'OCDE lors du 3<sup>e</sup> cycle d'examen des études de cas selon l'approche IATA de l'OCDE
- Élargissement de « l'espace » toxicologique et d'exposition utilisé pour établir les profils de danger et d'exposition, d'après l'utilisation de données empiriques additionnelles et de nouveaux outils *in silico*
- Prise en compte accrue du domaine d'applicabilité des modèles
- Mise à jour et restructuration de la logique de décision régissant les règles de classification basées sur les nouveaux outils et enseignements tirés de la CRE1
- Introduction de cotes de confiance et de « gravité »
- Prise en compte plus large de la toxicocinétique (c.-à-d. l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion [ADME])
- Accent accru mis sur la toxicité à long terme pour le développement et la reproduction et sur la neurotoxicité

Les deux sections suivantes décrivent plus en détail ces améliorations et le flux logique de la CRE2.

## 2. Concepts fondamentaux de l'approche de la CRE2

### 2.1 Utilisation des méthodes informatiques

La CRE2 comprend plus de 10 millions de points de donnée associés à divers paramètres et propriétés chimiques portant sur quelque 12 200 substances chimiques organiques inscrites sur la LIS canadienne. Vu le nombre élevé de substances chimiques organiques évaluées selon cette approche, les méthodes informatiques ont été essentielles pour obtenir les données probantes nécessaires à la classification des substances de la CRE2. En raison du manque de données expérimentales pour la grande majorité des substances chimiques industrielles, comme plus de 90 % des données de la CRE2 ont été générées à l'aide d'outils *in silico*, la CRE2 peut donc être considérée comme une approche principalement informatique. Les outils informatiques utilisés pour générer les données dans la CRE2 sont énumérés à l'annexe I.

La CRE2 peut également être considérée comme une méthode IATA à débit élevé, car elle utilise de nombreuses sources de « données autres » (approche également connue sous le nom « nouvelles approches méthodologiques », ou NAM), notamment des données *in silico*, *in chemico* et *in vitro* pour compléter les sources *in vivo* classiques. Par exemple, la plupart des données des descripteurs de l'exposition ont été générées à partir d'outils *in silico*. Les règles logiques, les données et les résultats de la CRE2 sont contenus dans des feuilles de calcul Microsoft Excel®, outil qui a été choisi pour des raisons pratiques (p. ex., le partage et la publication des données, l'accessibilité et l'interface avec les utilisateurs). Les données de calcul *in silico* contenues dans la base de données Excel de la CRE2 ont été générées au préalable pour de nombreuses substances chimiques contenues dans la CRE2. Ces calculs ont été effectués à l'extérieur de la base de données de la CRE2. Ainsi, comme la CRE2 ne constitue pas encore une méthode entièrement automatisée, de nouvelles substances chimiques organiques peuvent être ajoutées manuellement et classées par ordre de priorité dans la CRE2 à tout moment. Enfin, comme la CRE2 utilise de nombreux outils *in silico* pour combler les lacunes dans les données, on a pris soin d'examiner le domaine d'applicabilité des modèles ainsi que les valeurs extrêmes des propriétés chimiques utilisées comme intrants dans divers modèles (p. ex., les valeurs « hors domaine » sont signalées). Le domaine d'applicabilité des modèles et les alertes de propriétés chimiques extrêmes sont décrits dans la classification *in silico* et les règles de confiance à l'égard des descripteurs individuels dans la CRE2 sont présentés aux annexes II-IV. Enfin, les données informatiques ou empiriques qui n'ont pas pu être générées ou qui n'étaient pas disponibles dans la base de données sont indiquées par la mention « N.D. » dans les tableaux de résultats de la CRE2 dans le présent document, mais dans le tableau Microsoft Excel®, les résultats (annexe XII) sont laissés en blanc pour des raisons de calcul.

## 2.2 Poids de la preuve et niveau d'incertitude acceptable

### 2.2.1 Approche du poids de la preuve

La CRE2 a été conçue pour fournir des résultats permettant de baliser la prise de décisions réglementaires ultérieures. ECCC a conçu la CRE2 comme une approche de priorisation basée sur le poids de la preuve (PdP), en gardant à l'esprit les principes et les éléments du PdP formulés par l'OCDE (2019). La description suivante du PdP par l'OCDE (2019) résume assez bien l'approche de la CRE2 à l'égard du PdP :

*« Conceptuellement, le PdP peut être considéré comme un outil de décision qui implique la prise en compte de sources de données (SdD) connues, une « pondération » ou un « poids » étant attribué à chaque SdD, en fonction de sa pertinence et de sa fiabilité. On peut dégager une conclusion en combinant les différentes sources de données afin de déterminer si le poids de la preuve est suffisant pour répondre à la question formulée dans l'hypothèse (p. ex., un événement moléculaire déclencheur entraînera un résultat indésirable) [Traduction.] »*

En tant qu'approche IATA computationnelle basée sur le consensus, la CRE2 a été conçue pour recueillir et produire des données à partir des principales sources de données de manière cohérente. Par exemple, la structure des voies menant aux effets toxiques (VET) est utilisée comme moyen de déterminer les effets nocifs qui permettent de classer les dangers, augmentant ainsi la robustesse des données probantes pour la classification. L'OCDE (2019) décrit également cinq principes directeurs et plusieurs éléments clés qu'une approche PdP devrait contenir. Selon ces principes directeurs, une approche PdP devrait :

1. Inclure une hypothèse qui comporte une formulation et un énoncé clairs du problème pour lequel des données probantes sont requises et des hypothèses de remplacement sont possibles
2. Être conçue de manière systématique et exhaustive, et documenter une procédure par étapes intégrant toutes les données probantes et en indiquant comment ces données ont été recueillies, évaluées et pondérées
3. Inclure le traitement de l'incertitude découlant des données disponibles (connues) et des lacunes en matière de données et/ou de connaissances (inconnues)
4. Tenir compte du risque de partialité lors de la collecte, de l'évaluation et de la pondération des données probantes
5. Être transparente en incluant une documentation claire pour faciliter la communication des décisions relatives au PdP, de sorte qu'elles puissent être comprises, reproduites, soutenues ou remises en question par toutes les parties intéressées.

La CRE2 a également été conçue en tenant compte des éléments clés du PdP de l'OCDE. La figure 3 montre comment une CRE2 fait appel ces éléments pour la prise de décisions.

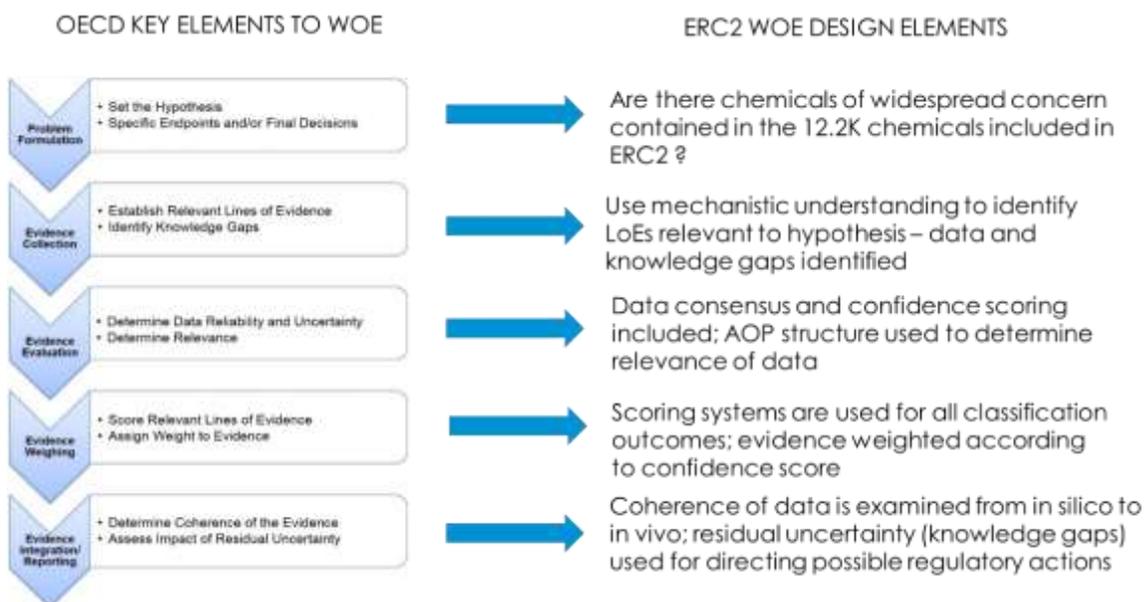


Figure 3 : Principaux éléments de la démarche du PdP d’après l’OCDE (2019), indiquant comment la CRE2 fait appel à ces éléments

EN	FR
OECD KEY ELEMENTS TO WOE	ÉLÉMENTS CLÉS DE L’OCDE POUR LE PdP
Problem Formulation	Formulation du problème
Set the Hypothesis	Définition de l’hypothèse
Specific Endpoints and/or Final Decisions	Paramètres spécifiques et/ou décisions finales
Evidence Collection	Collecte des données probantes
Establish Relevant Lines of Evidence	Établissement des sources de données pertinentes
Identify Knowledge Gaps	Détermination des lacunes dans les connaissances
Evidence Evaluation	Évaluation des données probantes
Determine Data Reliability and Uncertainty	Détermination de la fiabilité et de l’incertitude des données
Determine Relevance	Détermination de la pertinence
Evidence Weighing	Pondération des données probantes
Score Relevant Lines of Evidence	Classement des données probantes pertinentes
Assign Weight to Evidence	Attribution d’un poids aux données probantes
Evidence Integration/Reporting	Intégration des données probantes/rapports
Determine Coherence of the Evidence	Détermination de la cohérence des données probantes

Assess Impact of Residual Uncertainty	Évaluation de l'incidence de l'incertitude résiduelle
ERC2 WOE DESIGN ELEMENTS	ÉLÉMENTS DE CONCEPTION DU PdP DANS LA CRE2
Are there chemicals of widespread concern contained in the 12.2k chemicals included in ERC2?	Y a-t-il des substances chimiques très préoccupantes parmi les 12 200 substances chimiques inclus dans la CRE2?
Use mechanistic understanding to identify LoEs relevant to hypothesis – data and knowledge gaps identified	Approche mécaniste pour établir les sources de données pertinentes à l'hypothèse – détermination des lacunes dans les données et les connaissances.
Data consensus and confidence scoring included; AOP structure used to determine relevance of data	Le consensus sur les données et la cote de confiance sont inclus. La structure de la VET est utilisée pour déterminer la pertinence des données.
Scoring systems are used for all classification outcomes; evidence weighted according to confidence score	Des systèmes de cote sont appliqués à tous les résultats de la classification; les preuves sont pondérées en fonction de leur cote de confiance.
Coherence of data is examined from in silico to in vivo; residual uncertainty (knowledge gaps) used for directing possible regulatory actions	La cohérence des données est examinée dans toute la chaîne de données : <i>in silico</i> à <i>in vivo</i> ; l'incertitude résiduelle (lacunes dans les connaissances) sert à orienter les éventuelles mesures réglementaires.

En définitive, la conception d'une méthode de priorisation tenant compte des principes et des éléments susmentionnés du PdP selon l'OCDE vise à présenter un descriptif cohérent fondé sur des données probantes et qui est transparent et traçable lors de la communication des résultats de la CRE2 à toutes les parties intéressées.

### 2.2.2 Niveau d'incertitude acceptable

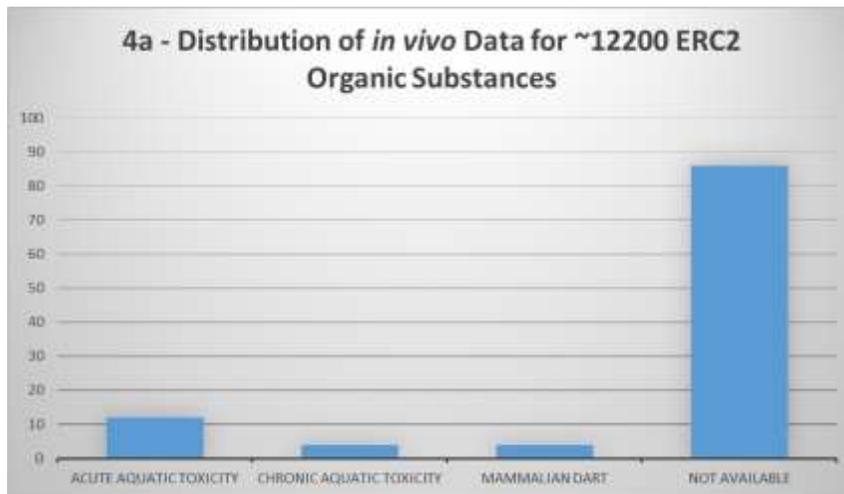
Bien qu'elle ait été conçue comme outil de priorisation des substances organiques, la CRE2 peut également être considérée comme outil de formulation du problème pour une seule substance chimique ou groupe de substances chimiques. Au cours de la formulation du problème pour l'évaluation des risques ou de la présentation d'une justification motivant une évaluation approfondie des effets sur l'environnement, par exemple, dans le résumé du profil d'une substance, on peut faire un énoncé sur le

niveau d'incertitude acceptable ou tolérable (OCDE 2019). Cet énoncé est important, car le niveau de confiance requis pour accepter ou rejeter une hypothèse dépend de l'acceptation réglementaire du niveau d'incertitude. Or, le niveau d'incertitude est, quant à lui, lié au contexte réglementaire qui, dans le cas de la CRE2, est la priorisation.

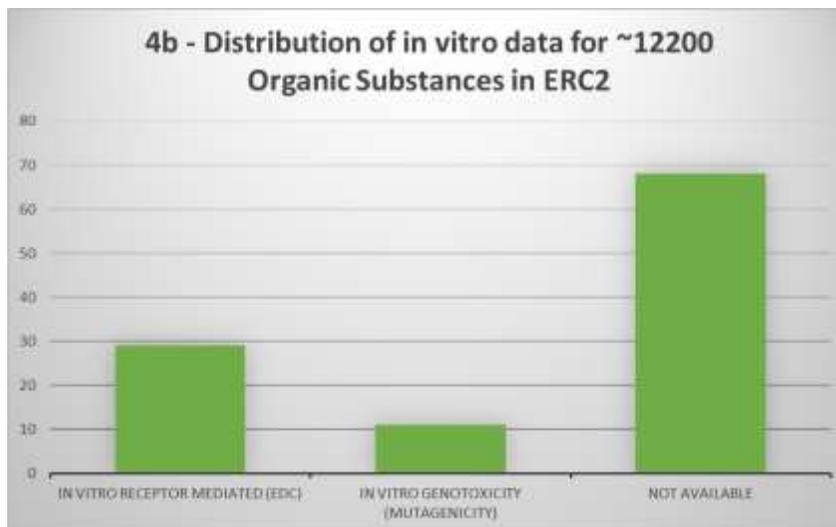
Dans le contexte de l'établissement des priorités pour le PGPC, une plus grande marge d'incertitude est acceptée par rapport à la formulation d'une conclusion fondée sur le risque en vertu des critères de toxicité de la LCPE dans le cadre d'une évaluation réglementaire. Un examen de l'EPER et la détermination de la portée des priorités potentielles en vue de la publication d'un profil de substance ne nécessitent généralement pas un examen approfondi des données par rapport à une évaluation. Néanmoins, l'attribution d'une cote de confiance est intégrée à la CRE2, ce qui permet de choisir le niveau d'incertitude acceptable en fonction de la question formulée (hypothèse) et du contexte décisionnel (p. ex., priorisation ou évaluation des risques). Par exemple, il peut être souhaitable d'avoir une cote de confiance CRE2 plus élevée pour les substances chimiques classées comme peu préoccupantes selon les règles de la CRE2, afin d'éviter les faux positifs et négatifs. En outre, la CRE2 a été conçue pour protéger les nombreux récepteurs écologiques susceptibles d'entrer en contact avec une substance organique anthropique rejetée dans l'environnement. Des hypothèses prudentes sont utilisées dans l'évaluation écologique quand il est question d'extrapoler les résultats à la myriade d'espèces dans l'environnement afin de formuler un objectif large de protection de l'environnement. Par conséquent, dans une évaluation des effets sur l'environnement, il y a une faible spécificité des espèces et un niveau d'incertitude intrinsèquement plus élevé par rapport à une évaluation des effets sur la santé humaine, dans laquelle il y a un degré élevé de spécificité des espèces et généralement un niveau moindre d'incertitude acceptable, même au stade de l'établissement des priorités.

### 2.3 Extrapolation biologique et concept de la voie menant aux effets toxiques (VET)

Il existe peu de données sur les dangers menaçant les récepteurs écologiques, en particulier *in vitro* et *in vivo*. Par exemple, la figure 4 montre la distribution relative des données *in vivo* (figure 4a) et des données *in vitro* (figure 4b) disponibles pour les ~12 200 substances visées par la CRE2. Il y a lieu de noter que pour une même substance, il peut y avoir plus d'un type de données *in vivo* ou *in vitro*. Le programme TOXCAST d'essais *in vitro* à haut débit de l'EPA a produit considérablement plus de données *in vitro* que de données *in vivo* (18 %), mais globalement pour 81 % des substances visées par la CRE2, on ne dispose d'aucune donnée biologique obtenue en laboratoire.



EN	FR
Distribution of <i>in vivo</i> Data for ~12200 ERC2 Organic Substances	Distribution des données <i>in vivo</i> pour ~12 200 substances organiques visées par la CRE2
ACUTE AQUATIC TOXICITY	TOXICITÉ AIGUË – ESPÈCES AQUATIQUES
CHRONIC AQUATIC TOXICITY	TOXICITÉ CHRONIQUE – ESPÈCES AQUATIQUES
MAMMALIAN DART	MAMMIFÈRES – TOXICITÉ POUR LE DÉVELOPPEMENT ET LA REPRODUCTION
NOT AVAILABLE	NON DISPONIBLE



EN	FR
----	----

Distribution of in vitro data for ~12200 Organic Substances in ERC2	Distribution des données <i>in vitro</i> pour ~12 200 substances organiques visées par la CRE2
IN VITRO RECEPTOR MEDIATED (EDC)	TOXICITÉ MÉDIÉE PAR DES RÉCEPTEURS <i>IN VITRO</i> (PERTURBATEURS ENDOCRINIENS)
IN VITRO GENOTOXICITY (MUTAGENICITY)	GÉNOTOXICITÉ <i>IN VITRO</i> (MUTAGÉNICITÉ)
NOT AVAILABLE	NON DISPONIBLE

**Figures 4a, b : Distribution en pourcentage des données biologiques obtenues en laboratoire pour les quelque 12 200 substances visées par la CRE2.**

Les figures ci-dessus comprennent des données qui, jusqu'à récemment, auraient été habituellement considérées comme relevant du domaine de la santé humaine (p. ex., les données sur la liaison des récepteurs des œstrogènes *in vitro*, la toxicité pour le développement et la reproduction chez les mammifères). En raison de l'absence de données expérimentales sur la toxicité pour les espèces aquatiques pour la majeure partie des substances visées par la CRE2, on a eu recours à la lecture croisée des données biologiques ou à l'extrapolation interspécifique pour combler les lacunes dans les données sur les mammifères et autres récepteurs. Cette approche tient compte du fait que de nombreuses interactions et voies xénobiotiques sont conservées entre les espèces (p. ex., l'utilisation des données sur la liaison aux récepteurs des œstrogènes chez les mammifères pour les récepteurs en milieu aquatique) (Ankley et Gray 2013). La sensibilité commune des récepteurs mammifères et aquatiques à la toxicité chimique selon divers modes d'action a également été expliquée à l'aide de l'activité chimique (Mackay et al. 2012). La CRE2 favorise donc la notion de « toxicologie unique », c'est-à-dire que la sensibilité interspécifique peut être examinée plus en détail pour des interactions particulières en utilisant, p. ex., l'outil SeqAPASS (*Sequence Alignment to Predict Across Species Susceptibility*) de l'EPA (Lalone et al. 2016). Dans la CRE2, l'outil SeqAPASS peut servir à vérifier le degré de sensibilité interspécifique à des interactions particulières (récepteur des œstrogènes, inhibition de la thyroïde) en vérifiant les séquences d'acides aminés communes entre les espèces et en établissant une cote indiquant le degré de sensibilité (forte ou faible) des espèces.

Plus récemment, Sapounidou et al. (2021) ont rassemblé un large éventail de données probantes sur la toxicité au plan mécaniste entre les espèces pour démontrer l'applicabilité taxonomique des mécanismes plausibles entraînant des effets nocifs. L'une des principales conclusions de ces travaux est que de nombreuses interactions mécanistes sont conservées entre les espèces dans l'environnement, en particulier les vertébrés, et certains événements initiateurs moléculaires (EIM) et mécanismes précis sont limités aux plantes aquatiques (algues). Compte tenu de la nécessité d'extrapoler à d'autres espèces, il est donc nécessaire d'établir la relation de plausibilité (sur la base mécaniste) et de causalité (effets nocifs) afin d'obtenir un niveau de confiance plus élevé à l'égard de la classification des dangers. Dans la CRE2, on a donc recours au concept des voies menant aux effets toxiques (VET) (figure 5) (utilisé

avec la permission de l'OCDE; d'après Ankley et al. 2010) comme méthode utile pour organiser les données toxicologiques en vue de leur priorisation afin de satisfaire la relation plausibilité-causalité des exigences du PdP (figure 5). L'utilisation de la structure de la VET permet également de regrouper les substances de la CRE2 en fonction des interactions chimiques communes avec les tissus biologiques ou ce que l'on appelle les EIM qui pourraient mener à des effets nocifs. Cependant, il faut bien souligner que l'utilisation de la structure de la VET dans la CRE2 pour organiser les données toxicologiques ne fournit pas de données sur la VET complètes ou détaillées pour chaque substance. Au contraire, la structure de la VET est principalement utilisée pour organiser les données toxicologiques de manière à fournir des liens possibles entre les données mécanistes et les effets nocifs. Un effet nocif, ou son absence, peut ou non être expliqué par les interactions mécanistes qui y sont liées, comme le suggère la CRE2. De nombreuses interactions moléculaires conduisant à des effets nocifs sont possibles. La CRE2 indique simplement que les interactions liées sont plausibles et que les effets nocifs sont donc explicables. L'un des aspects les plus importants de l'utilisation de la structure de la VET dans la CRE2 est que la cote de confiance accordée pour la classification des dangers peut être directement liée aux données toxicologiques disponibles à différents niveaux biologiques (c.-à-d. des EIM pour la réponse de l'organisme entier) et utilisée pour examiner la cohérence des données. Ce point est expliqué plus en détail à la section 4.1, sous la rubrique « Cote de confiance pour le danger ».

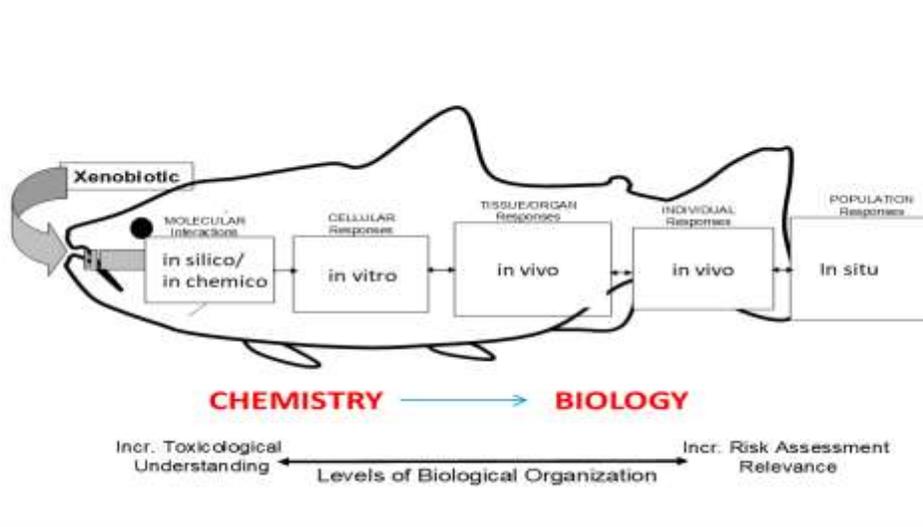


Figure 5 : Cascade de données sur le danger dans la CRE2 mettant en relation les interactions mécanistes clés et les effets nocifs à l'aide de la structure de la VET

EN	FR
Xenobiotic	Substance xénobiotique
MOLECULAR interactions	Interactions au niveau des MOLÉCULES
In silico/in chemico	<i>In silico/in chemico</i>
CELLULAR Responses	Réponses au niveau des CELLULES
In vitro	<i>In vitro</i>

TISSUE/ORGAN Responses	Réponses au niveau des TISSUS/ORGANES
In vivo	<i>In vivo</i>
INDIVIDUAL Responses	Réponses au niveau INDIVIDUEL
In vivo	<i>In vivo</i>
POPULATION Responses	Réponses au niveau de la POPULATION
In situ	<i>In situ</i>
Chemistry	Chimie
Biology	Biologie
Incr. Toxicological Understanding	Connaissances toxicologiques accrues
Levels of Biological Organization	Niveaux d'organisation biologique
Incr. Risk Assessment Relevance	Pertinence accrue de l'évaluation des risques

## 2.4 Substances chimiques préoccupantes en 1995 et en 2021

Lorsque la priorisation des substances chimiques organiques dans le cadre de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST) a débuté au Canada en 1995, on avait élaboré des critères de persistance (P) et de bioaccumulation (B) des substances chimiques pour recenser les substances chimiques jugées les plus préoccupantes selon la PGST<sup>4</sup>. Compte tenu de l'ensemble des substances chimiques utilisées pour définir la politique à cette époque, la PGST visait principalement à répertorier les substances chimiques ayant un comportement de type « polluants organiques persistants » (POP), c'est-à-dire les substances chimiques pouvant provoquer une exposition et des effets imprévisibles sur des espèces dans les régions éloignées sur une longue période. Ces substances chimiques (énumérées à l'annexe I de la PGST) sont principalement constituées de substances organiques neutres, dont bon nombre sont fortement halogénées et s'avèrent mobiles dans l'air ou dans l'eau, voire dans les deux. L'application des critères de P et de B est de nature préventive et vise à tenir compte de l'incertitude associée à une exposition à distance au fil du temps. Lorsque la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE) (Canada 1999) a rendu obligatoire la catégorisation de toutes les substances figurant sur la LIS pour 2006, les critères de P et de B de la PGST ont été légalement officialisés sous la forme du *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada 2000) et utilisés en combinaison avec les critères non légaux de « toxicité intrinsèque pour les organismes non humains » (IT) afin de déterminer les priorités pour l'environnement en matière d'évaluation des risques.

De nombreuses substances chimiques de type POP ont été recensés partout dans le monde et font l'objet de mesures de gestion, bien que de nombreux programmes de réglementation continuent de donner la priorité à ces substances chimiques, p. ex., le programme des « Substances extrêmement préoccupantes » (SVHC) dans le cadre du règlement européen REACH<sup>5</sup> et du Comité d'étude des

<sup>4</sup> [Politique de gestion des substances toxiques – Canada.ca](#)

<sup>5</sup> <https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table>

polluants organiques persistants (POPRC) des Nations Unies<sup>6</sup>. Au Canada, l'utilisation des critères sert principalement à déterminer l'applicabilité des mesures de gestion des risques requises pour une substance de la voie 1 de la PGST ou de l'annexe 1 de la LCPE. Alors que les efforts se poursuivent pour relever de nouvelles substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) et de type POP dans les inventaires de substances chimiques et dans l'environnement (Muir et al. 2006), des études plus récentes utilisent ou proposent d'autres paramètres ou descripteurs permettant de recenser les substances chimiques préoccupantes (SCP), notamment la persistance, la mobilité et la toxicité (PMT) (Matthies et al. 2016; McLachlan et al. 2014; Reppas-Chrysovitinos et al. 2019; Rüdél et al. 2020), ou simplement utilisent la persistance élevée comme critère suffisant pour réglementer et gérer les acides perfluorés (Cousins et al. 2020).

La persistance, la bioaccumulation et la toxicité sont des propriétés importantes du comportement des substances chimiques, lesquelles peuvent permettre de prévoir des effets nocifs dans l'environnement. Cependant, les substances qui répondent aux critères PBT ou de P et de B ne représentent qu'une faible fraction d'un inventaire chimique. Par exemple, au Canada, environ 400 substances PBiT ont été relevées lors de l'exercice de catégorisation en 2006. Étant donné qu'il y avait environ 23 000 substances à catégoriser, cela représente moins de 2 % des substances organiques et inorganiques figurant sur la LIS au Canada. Lorsque des évaluations subséquentes des risques pour l'environnement ont été effectuées sur ~100 substances organiques PBiT dans le cadre de l'initiative Défi du PGPC (les quelque 300 autres substances avaient déjà été évaluées et gérées au Canada et ne nécessitaient pas d'évaluation des risques plus poussée), on a conclu que seulement ~5 % des substances étaient toxiques pour l'environnement selon les critères de risque de la LCPE. Cela nous amène à nous demander si, plus de 20 ans après le début des efforts de catégorisation, une approche basée sur les dangers est bel et bien un moyen efficace pour identifier les substances préoccupantes au sens de la LCPE, une loi basée sur le risque pour assurer la gestion des substances chimiques. De plus, il faut se demander s'il existe d'autres substances préoccupantes sur la LIS qui sont potentiellement très préoccupantes pour l'environnement, mais qui n'ont pas encore de profil PBiT.

Ce sont des questions importantes pour lesquelles la CRE2 a été conçue, car de nombreux inventaires de produits chimiques industriels contiennent des substances qui sont « semblables à des médicaments ou à des pesticides » quant à leur devenir et leur comportement. Les produits chimiques de cette nature ont été conçus pour être très puissants et ont donc une marge d'exposition très étroite dans l'environnement, ce qui signifie que l'exposition à de très faibles concentrations (p. ex., quelques ng/L) dans l'environnement peut entraîner des effets nocifs. Ces substances ne répondent généralement pas aux critères réglementaires actuels de dangerosité et beaucoup sont « ionogènes », c'est-à-dire qu'elles sont ionisées aux valeurs de pH mesurées dans l'environnement. Il est important de noter que certaines de ces substances peuvent être actives sur le plan endocrinien, perturber le système endocrinien et avoir en fin de compte des effets sur le développement et la reproduction. Les substances de ce type figurent dans les inventaires de produits industriels parce qu'elles peuvent avoir des usages multiples autres que ceux du domaine des produits chimiques industriels. Un exemple récent de la troisième

---

<sup>6</sup> <http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/OverviewandMandate/tabid/2806/Default.aspx>.

phase du PGPC est l'évaluation des risques posés par le dinosèbe utilisé pour le traitement chimique industriel (ECCC, SC 2019), une substance interdite par de nombreuses agences pour un usage pesticide.

L'un des avantages de l'approche de la CRE (versions 1 et 2) est le fait qu'elle est fondée sur le risque, ce qui permet d'évaluer à la fois le potentiel d'exposition et de danger à l'étape de la priorisation. Les méthodes de la CRE intègrent des descripteurs pour relever les substances préoccupantes très puissantes à diverses échelles spatiales et temporelles d'exposition, pour notamment cibler les substances susceptibles de transgresser la *frontière planétaire*<sup>7</sup>. Le concept de frontière planétaire a été décrit pour la première fois par Rockstrom et al. (2009) puis étendu à la sélection des substances chimiques qui représentent une menace pour la frontière planétaire par MacLeod et al. (2014). À la suite de ces travaux, Diamond et al. (2015) ont ensuite formulé des recommandations de changements technologiques et sociétaux pour que la pollution chimique soit évitée à l'échelle planétaire et Reppas-Chrysovitsinos et al. (2019) ont élaboré une méthode de priorisation des substances chimiques basée sur ce concept. La CRE2 examine un aspect précis des menaces chimiques pour la frontière planétaire décrites dans les situations C2-2 et C3-2 dans MacLeod et al. (2014), et illustrées ci-dessous à la figure 6 (reproduite avec l'autorisation de l'auteur). Ce scénario décrit une menace due à des substances persistantes et mobiles (et à leurs produits de transformation) dont le potentiel de danger peut causer des dommages génétiques permanents dans les organismes exposés, et ces effets peuvent également s'exprimer chez les générations suivantes (c.-à-d. par l'héritage épigénétique). Ce type d'effet est connu pour être « irréversible ou peu réversible » et peut entraîner un « changement de régime » dans les populations (MacLeod et al. 2014). L'incidence de ce type de profil chimique est que les effets locaux et mondiaux se poursuivent après que des mesures réglementaires ou volontaires ont entraîné l'arrêt des émissions (lignes pointillées dans la figure 6). En d'autres termes, les *effets sont largement distribués dans les populations et sont indépendants des concentrations mondiales ou locales* (MacLeod et al. 2014). Les concentrations en champ lointain, normalement assez diluées par rapport aux concentrations en champ proche ou locales, deviennent très pertinentes, car une exposition à de très faibles concentrations peut avoir des effets nocifs (c.-à-d. que la marge d'exposition est très étroite). La CRE2 donne la priorité aux substances de ce type en tant que « menaces potentielles pour la frontière planétaire », car le risque peut s'étendre du champ proche au champ lointain.

---

<sup>7</sup> La « frontière planétaire » désigne la frontière qui délimite « l'espace opérationnel sécuritaire pour l'humanité » et par extension l'environnement. Les activités anthropiques, dont bon nombre sont associées à la pollution chimique, peuvent avoir des effets à l'échelle planétaire et menacer les processus vitaux du système terrestre qui soutiennent l'existence humaine (Rockstrom et al. 2009).

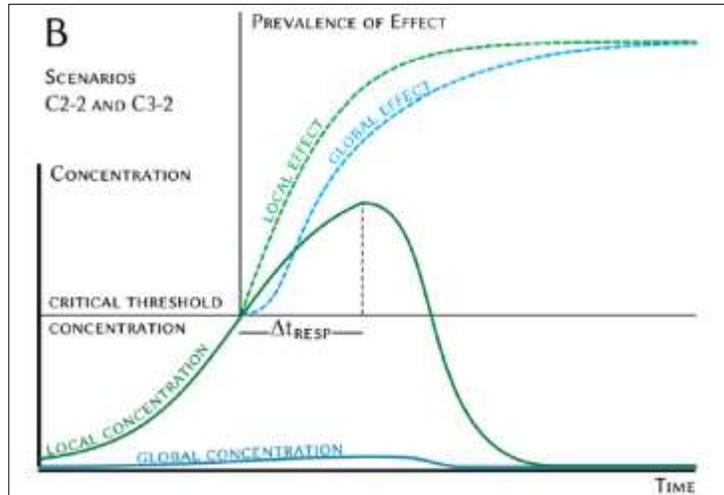


Figure 6 : Scénarios C2-2 et C3-2 tirés de MacLeod et al. (2014) décrivant la distribution planétaire rapide des effets (C2-2) qui sont peu réversibles (C3-2)

EN	FR
SCENARIOS C2-2 AND C3-2	SCÉNARIOS C2-2 ET C3-2
PREVALENCE OF EFFECT	FRÉQUENCE DE L'EFFET
LOCAL EFFECT	EFFET LOCAL
GLOBAL EFFECT	EFFET GLOBAL
CONCENTRATION	CONCENTRATION
CRITICAL THRESHOLD CONCENTRATION	CONCENTRATION SEUIL CRITIQUE
LOCAL CONCENTRATION	CONCENTRATION LOCALE
GLOBAL CONCENTRATION	CONCENTRATION GLOBALE
$\Delta t_{RESP}$	$\Delta t_{REP}$
TIME	TEMPS

### 3. Flux de travail et logique de la CRE2

Les méthodes de la CRE ont été conçues en fonction du profil chimique. Il s'agit de compiler des données probantes sous forme de profils chimiques pour le danger (toxicité) et l'exposition, et de les comparer aux règles logiques établies pour la classification des risques. Outre la classification des risques, la CRE2 attribue une cote de confiance et une cote de gravité aux résultats finaux de danger, d'exposition et de risque. La figure 7 décrit le flux de travail de base de la CRE2 par lequel passent toutes les substances ayant un numéro de registre valide du Chemical Abstract Services (n° CAS) et une structure chimique. Conformément à la figure 7, on détermine d'abord l'identité chimique de la substance (section 3.1), puis on procède à la classification manuelle des risques pour les UVCB qui n'ont pas de structure représentative acceptable (section 3.2). Les UVCB ayant des structures représentatives acceptables sont traitées comme les substances organiques définies, et on doit noter qu'il s'agit d'une solution pratique pour pallier l'incertitude et le manque général de données disponibles sur la

distribution des composants des UVCB. Des données sur les propriétés physico-chimiques sont ensuite générées pour toutes les substances organiques définies et les structures représentatives des UVCB. Ces renseignements servent ensuite à établir des descripteurs de danger ou d'exposition spécifiques. Après quoi, les substances sont sélectionnées en fonction de caractéristiques particulières de l'ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) (section 3.3). Les données contenues dans les profils de danger et d'exposition (appelées données des descripteurs) sont comparées aux règles logiques préétablies pour la classification du danger et de l'exposition (annexes II à X) et, par la suite, du risque à l'aide d'une matrice de risque (section 4.0). Les résultats de classification de l'exposition qui sont peu préoccupants sont vérifiés pour veiller à ce que les marges d'exposition soient adéquates avant la classification finale de l'exposition. Les données sur les profils chimiques sont également comparés aux règles logiques d'établissement des cotes de confiance et de gravité pour le danger, l'exposition et le risque (sections 4.0 et 5.0). Les sections suivantes décrivent plus en détail le flux de travail généralisé illustré à la figure 7.

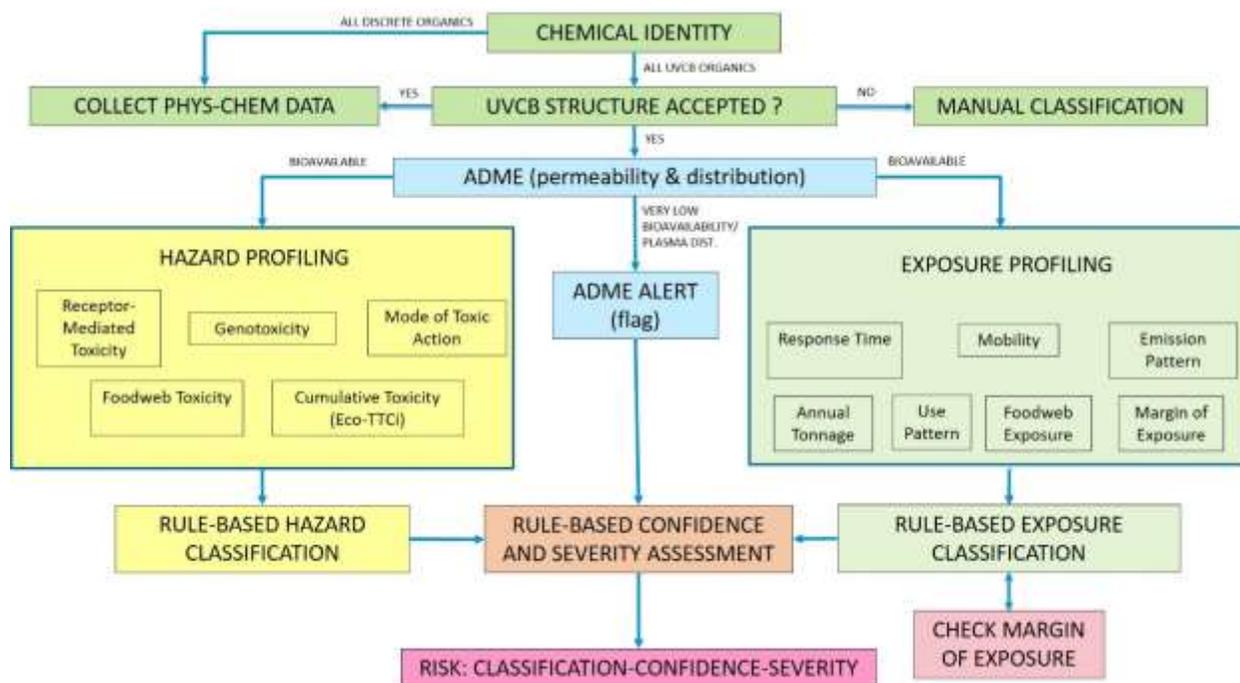


Figure 7 : Flux de travail généralisé de la CRE2 menant à la classification du risque d'une substance et à l'établissement des cotes de confiance et de gravité

EN	FR
CHEMICAL IDENTITY	IDENTITÉ CHIMIQUE
ALL DISCRETE ORGANICS	TOUTES LES SUBSTANCES ORGANIQUES DÉFINIES
ALL UVCB ORGANICS	TOUTES LES SUBSTANCES UVCB ORGANIQUES

COLLECT PHYS-CHEM DATA	COLLECTE DES DONNÉES PHYSICO-CHIMIQUES
YES	OUI
UVCB STRUCTURE ACCEPTED?	STRUCTURE UVCB ACCEPTÉE?
NO	NON
MANUAL CLASSIFICATION	CLASSIFICATION MANUELLE
YES	OUI
BIOAVAILABLE	BIODISPONIBLE
ADME (permeability & distribution)	ADME (perméabilité et distribution)
BIOAVAILABLE	BIODISPONIBLE
VERY LOW BIOAVAILABILITY/PLASMA DIST.	TRÈS FAIBLE BIODISPONIBILITÉ / DISTRIBUTION DANS LE PLASMA
HAZARD PROFILING	PROFIL DU RISQUE
Receptor-Mediated Toxicity	Toxicité médiée par des récepteurs
Genotoxicity	Génotoxicité
Mode of Toxic Action	Mode d'action toxique
Foodweb Toxicity	Toxicité pour le réseau trophique
Cumulative Toxicity (Eco-TTCi)	Toxicité cumulative (Eco-TTCi)
ADME ALERT (flag)	ALERTE ADME
EXPOSURE PROFILING	PROFIL DE L'EXPOSITION
Response Time	Temps de réponse
Mobility	Mobilité
Emission Pattern	Profil d'émission
Annual Tonnage	Tonnage annuel
Use Pattern	Profil d'utilisation
Foodweb Exposure	Exposition du réseau trophique
Margin of Exposure	Marge d'exposition
RULE-BASED HAZARD CLASSIFICATION	CLASSIFICATION DU DANGER BASÉE SUR DES RÈGLES
RULE-BASED CONFIDENCE AND SEVERITY ASSESSMENT	ÉVALUATION DE LA CONFIANCE ET DE LA GRAVITÉ BASÉE SUR DES RÈGLES
RULE-BASED EXPOSURE CLASSIFICATION	CLASSIFICATION DE L'EXPOSITION BASÉE SUR DES RÈGLES
RISK: CLASSIFICATION-CONFIDENCE-SEVERITY	RISQUE : CLASSIFICATION – CONFIANCE – GRAVITÉ
CHECK MARGIN EXPOSURE	VÉRIFICATION DE LA MARGE D'EXPOSITION

### 3.1. Identité chimique

La CRE2 porte sur 13 162 substances chimiques organiques identifiées par un n° CAS, un nom chimique et, le cas échéant, une description SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*), mais les résultats n'ont pu être générés que pour quelque 12 200 de ces substances chimiques. Ce total

comprend également les contre-ions organiques de tous les sels organométalliques ainsi que les contre-ions organiques des sels métalliques qui répondent aux critères de catégorisation (mais qui ont été évalués ultérieurement compte tenu du groupement inorganique) des phases 1 à 3 du PGPC. Les contre-ions organiques, principalement anioniques, ont été ajoutés aux substances évaluées par la CRE2 en supposant que la dissociation complète du sel métallique se produit dans l'environnement, exposant ainsi les organismes au groupement organique. Dans le cas des substances comportant plusieurs contre-ions, il a fallu sélectionner un groupement ionique représentatif. Cette sélection a été effectuée manuellement d'après un jugement expert et les propriétés physico-chimiques de base afin de déterminer une structure réaliste biodisponible dans le pire des cas. La figure 8 montre un diagramme à secteurs illustrant les types de substances examinées par la CRE2 et la figure 9 montre la répartition en pourcentage des substances ionogènes et des substances neutres, ce qui est semblable à d'autres inventaires, notamment celui du REACH (Franco et Trapp 2010).

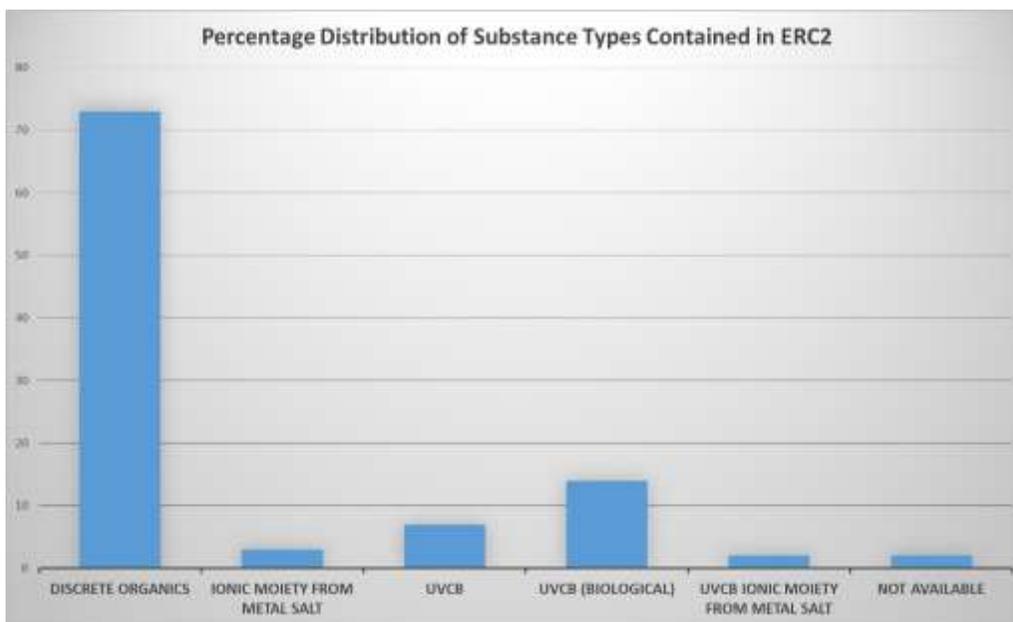


Figure 8 : Distribution en pourcentage des types de substances examinés dans la CRE2

EN	FR
Percentage Distribution of Substance Types Contained in ERC2	Distribution en pourcentage des types de substances visées par la CRE2
DISCRETE ORGANICS	SUBSTANCES ORGANIQUES DÉFINIES
IONIC MOIETY FROM METAL SALT	GROUPEMENT IONIQUE D'UN SEL MÉTALLIQUE
UVCB	UVCB
UVCB (BIOLOGICAL)	UVCB (BIOLOGIQUE)
UVCB IONIC MOIETY FROM METAL SALT	GROUPEMENT IONIQUE UVCB D'UN SEL MÉTALLIQUE

NOT AVAILABLE

NON DISPONIBLE

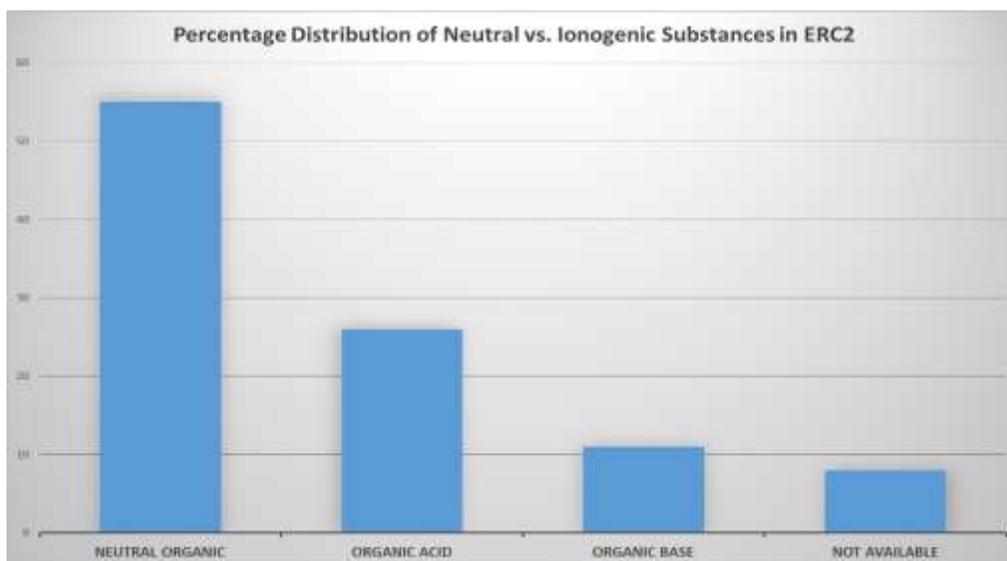


Figure 9 : Distribution des substances neutres par rapport aux substances ionogènes (ionisées) examinées dans la CRE2

EN	FR
Percentage Distribution of Neutral vs. Ionogenic Substances in ERC2	Distribution en pourcentage des substances neutres par rapport aux substances ionogènes dans la CRE2
NEUTRAL ORGANIC	SUBSTANCES NEUTRES ORGANIQUES
ORGANIC ACID	ACIDES ORGANIQUES
ORGANIC BASE	BASES ORGANIQUES
NOT AVAILABLE	NON DISPONIBLE

Les représentations SMILES étaient disponibles pour environ 12 200 des substances visées par la CRE2, la majorité d'entre elles ayant été générées et traitées lors de la catégorisation de la LIS en 2006 (gouvernement du Canada 2017). Cette liste de représentations SMILES comprenait une structure représentative des UVCB moins complexes, sélectionnés comme substances représentant le « pire cas » du point de vue PBT au moment de la catégorisation. Sur ces ~12 200 substances, il y en avait 959 qui n'avaient pas de représentations SMILES, principalement des UVCB organiques très complexes. Ces substances ont été exclues de la CRE2 et devront faire l'objet d'une activité de priorisation distincte (section 3.2). Les ~12 200 structures restantes contiennent donc des substances organiques neutres définies et ionogènes, ainsi que des UVCB organiques ayant une structure représentative. Ces structures ont fait l'objet d'un traitement supplémentaire pour permettre l'application de divers outils *in silico*. Les contre-ions chargés positivement et négativement des sels organiques (p. ex., Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, acides organiques simples, etc.) ont été retirés, de sorte que la structure organique restante représente le groupement qui peut être préoccupant dans l'environnement en raison de la dissociation du sel.

Les quelque 12 200 substances ont été ajoutées en tant que nouvel inventaire dans la boîte à outils QSAR v4.4.1 de l'OCDE, à l'aide leur n° CAS, leur nom et leur représentation SMILES générée lors de la catégorisation de la LIS en 2006. La boîte à outils QSAR de l'OCDE permet la validation croisée de la relation entre le n° CAS et la représentation SMILES, et fournit une représentation SMILES canonique (unique) en sortie. La représentation SMILES canonique fournie par la boîte à outils a été utilisée pour produire davantage de données *in silico* dans la CRE2. La figure 10 illustre le résultat de la vérification de la relation entre le n° CAS et la représentation SMILES pour les substances utilisées pour la modélisation subséquente. Les résultats de cette vérification montrent que la plupart (~ deux tiers) des relations n° CAS/SMILES sont de haute qualité lorsqu'une relation peut être formée (c.-à-d. qu'elles n'ont pas donné lieu à un résultat « non disponible »). Cependant, près d'un quart des substances visées par la CRE2 ont des relations n° CAS/SMILES de faible qualité. Un peu moins de la moitié d'entre elles sont des UVCB pour lesquelles une structure représentative a été sélectionnée et qui n'auront pas par défaut une relation n° CAS/SMILES de haute qualité en raison de la nature multicomposante des UVCB. Les autres résultats de faible qualité sont en grande partie occasionnés par le retrait de la fraction sel des sels organiques dans les substances visées par la CRE2 qui ne représenteront pas des structures ayant un n° CAS dans la boîte à outils QSAR de l'OCDE.

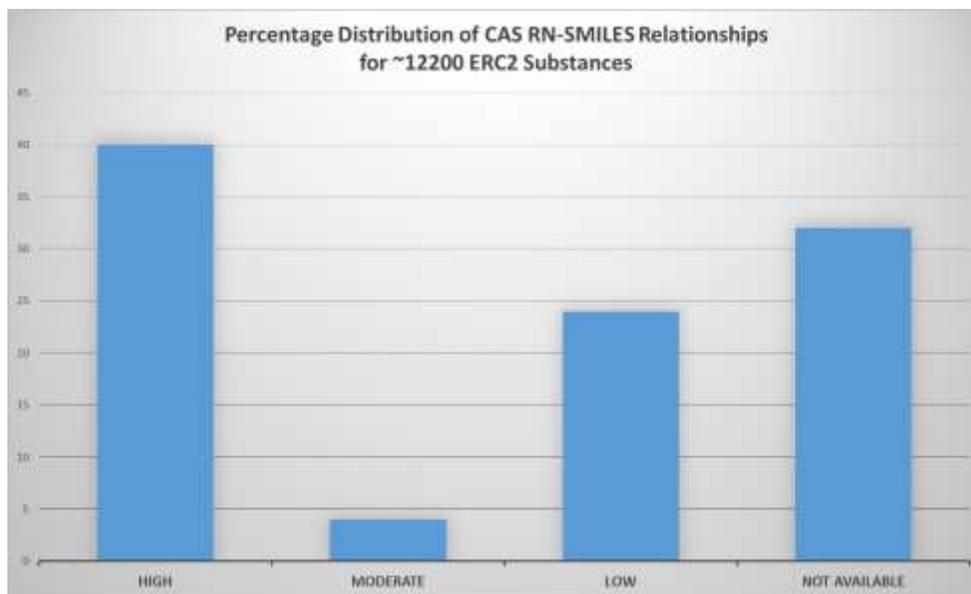


Figure 10 : Résultats de la qualité de la relation n° CAS/SMILES dans la boîte à outils QSAR v4.4.1 de l'OCDE pour les ~12 200 substances de la CRE

EN	FR
Percentage Distribution of CAS RN-SMILES Relationships for ~12200 ERC2 Substances	Distribution en pourcentage de la relation n° CAS-SMILES pour ~12 200 substances visées par la CRE2
HIGH	ÉLEVÉE
MODERATE	MODÉRÉE

LOW	FAIBLE
NOT AVAILABLE	NON DISPONIBLE

### 3.2 Classification de substances UVCB ayant une structure représentative

Environ 23 % des substances chimiques couvertes par la CRE2 sont des substances de composition inconnue ou variable, des produits de réaction complexe ou des matières biologiques (désignées par l'abréviation UVCB) qui posent aux autorités de réglementation des problèmes uniques en matière de risques (figure 8). Les UVCB sont considérées comme étant des composés ayant plusieurs composantes ou constituants. Deux tiers de ces UVCB étaient représentés dans les substances de la CRE2 par une seule substance chimique représentative déterminée lors de la catégorisation de la LIS de 1999 à 2006. Selon Salvito et al. (2020), « étant donné l'incertitude et la variabilité de la composition des UVCB, il est difficile d'identifier les constituants et de nommer les substances, ce qui représente un défi majeur pour l'évaluation des risques, car la structure chimique des constituants individuels détermine leur devenir, leur exposition et leur toxicité ». Comme nous l'avons mentionné précédemment, la seule structure d'UVCB dans la CRE2 a été sélectionnée à partir des données existantes permettant de dégager une structure raisonnable correspondant au « pire cas », au plan de la biodisponibilité pour l'environnement et les organismes, et aussi du potentiel de danger (c.-à-d. en faisant appel aux attributs de la structure et à une estimation des propriétés chimiques). Cette façon de procéder est basée sur « l'approche fondée sur les constituants chimiques représentatifs » (Salvito et al. 2020).

Dans la CRE1 (ECCC 2016), chaque structure d'UVCB a été examinée manuellement pour vérifier son caractère représentatif. Cependant, la sélection a souvent été effectuée avec une connaissance partielle seulement de la composition de l'ensemble de l'UVCB. Malheureusement, il existe rarement des données sur la composition des UVCB, et ces données sont difficiles et coûteuses à produire. Par conséquent, pour la priorisation de milliers de substances chimiques, l'approche de la structure représentative est la méthode la plus adéquate et la plus pratique pour sélectionner les UVCB en partant du principe que la structure utilisée représente le pire cas du point de vue de la classification des risques. Néanmoins, plusieurs UVCB devront faire l'objet d'une classification manuelle des risques même si une structure représentative est disponible. Les méthodes d'essais et d'évaluation des UVCB progressent et de nouvelles approches pourraient bientôt être utilisées pour vérifier l'adéquation de la structure représentative des UVCB et mieux classer avec précision les risques que posent les UVCB. Toutes les structures n'ont pas été vérifiées au moment de la publication de la CRE2, car il s'agit d'une tâche complexe nécessitant de nombreuses ressources, compte tenu du nombre de structures UVCB dans les substances de la CRE2. Par conséquent, les résultats de la CRE2 basés sur une structure chimique représentative des UVCB sont considérés comme incertains et beaucoup d'entre eux sont susceptibles de nécessiter une reclassification manuelle à l'aide d'une approche actualisée afin de principalement veiller à ce que les résultats actuels de la CRE2 ne donnent pas lieu à des conclusions négatives fausses. Une alerte liée à cette incertitude a été associée aux substances spécifiques, le cas échéant (annexe XII).

### 3.3 Établissement du profil de l'ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion)

Une fois la substance identifiée, on emploie un filtre de pré-classification ADME pour associer une alerte aux substances qui obtiennent un résultat très certain de très faible biodisponibilité interne et environnementale ou qui, après absorption, se distribuent dans le plasma sanguin des organismes (par liaison aux protéines plasmatiques). Les substances dont une fraction moléculaire élevée est à l'état ionisé à un pH pertinent pour l'environnement sont également relevées à ce stade. Dans ce cas, il se peut que la CRE2 ne permette pas de classer ces substances chimiques avec confiance à l'aide des données obtenues au moyens des outils *in silico* ou d'essais en laboratoire. Souvent, les modèles écologiques partent de l'hypothèse que la substance est biodisponible à 100 % et qu'elle se distribue dans l'eau et les lipides (p. ex., modèles de bioaccumulation et d'écotoxicité), et la biodisponibilité des substances « peu solubles » est souvent augmentée artificiellement afin de réaliser des essais en laboratoire.

La figure 11 illustre le flux logique généralisé permettant d'obtenir des alertes ADME dans la CRE2. Le degré de biodisponibilité, tant interne dans les organismes qu'externe dans l'environnement, est déterminé à l'aide d'une série de règles décrites à l'annexe II. Ces règles tiennent compte à la fois de la perméabilité des tissus et des propriétés physico-chimiques 2D et 3D (arrangements conformationnels 3D) qui régissent la distribution dans l'environnement et l'absorption par l'organisme. Les outils ADME *in silico* utilisés pour ces mesures sont énumérés à l'annexe I. Un consensus de plus de cinq (voire six) mesures de biodisponibilité doit être obtenu pour qu'une substance soit classée comme ayant une faible biodisponibilité avec un degré de confiance élevé (voir l'annexe II). Un pourcentage passablement inférieur à 1 % des substances visées par la CRE2 répondent à ces critères de confiance élevée, et la plupart sont des huiles et des UVCB biologiques (p. ex., le tris[(R)-12-(acétoxy)oléate] de 1,2,3-propanetriyle, n° CAS 101-34-8).

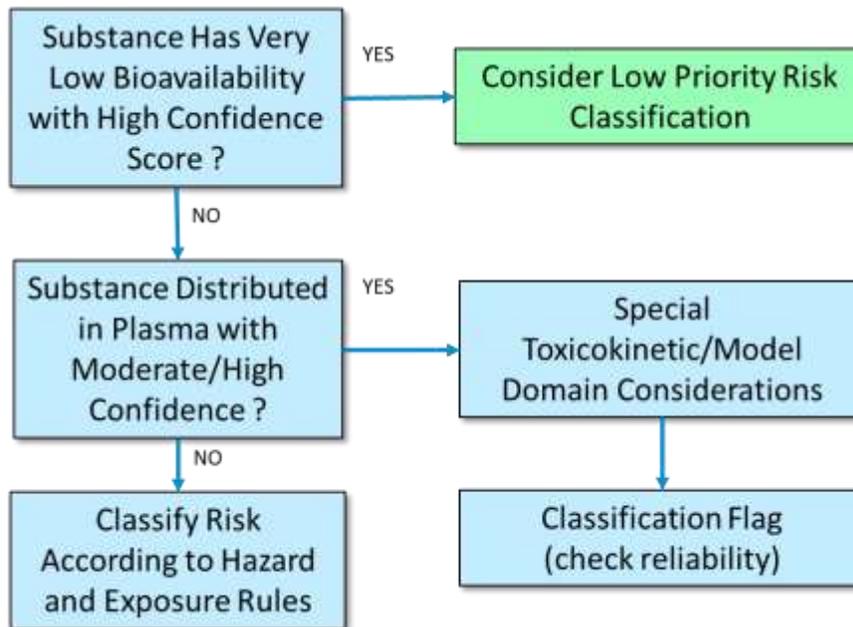


Figure 11 : Structure des règles de la CRE2 pour des paramètres ADME sélectionnés

EN	FR
Substance Has Very Low Bioavailability with High Confidence Score?	La substance a-t-elle une biodisponibilité très faible et une cote de confiance élevée?
YES	OUI
Consider Low Priority Risk Classification	Envisager une classification des risques de faible priorité
NO	NON
Substance Distributed in Plasma with Moderate/High Confidence?	A-t-on un niveau de confiance modéré/élevé que la substance est distribuée dans le plasma?
YES	OUI
Special Toxicokinetic/Model Domain Considerations	Considérations spéciales concernant la toxicocinétique ou le domaine de la modélisation?
NO	NON
Classify Risk According to Hazard and Exposure Rules	Classifier le risque selon les règles de danger et d'exposition
Classification Flag (check reliability)	Alerte de classification (vérifier la fiabilité)

Le degré de distribution plasmatique des substances et le degré de confiance connexe ont été déterminés à l'aide de certains indicateurs *in silico* clés et de règles logiques basées sur un consensus (voir l'annexe II). Ces règles permettent de recenser les substances qui, avec un degré de confiance modéré ou supérieur, ne devraient pas se distribuer dans les lipides, mais plutôt dans le plasma sanguin

après liaison aux protéines sanguines telles que l'albumine. La plupart des acides perfluorés sont des exemples de substances qui circulent principalement dans le sang des organismes (une petite fraction se distribuera aux phospholipides), au lieu de se fixer à des lipides cibles comme les tissus adipeux. La figure 11 montre que pour ces substances, des considérations toxicocinétiques particulières doivent être prises en compte autres que celles de la CRE2. Bon nombre des résultats *in silico* de la CRE2 pour ces substances peuvent ne pas s'appliquer ou présenteront un degré élevé d'incertitude. Des alertes sont attribués à ces substances lors de la classification finale afin de déterminer la fiabilité des résultats de la classification des risques.

### 3.4 Profil du risque

#### 3.4.1 Définition de l'espace toxicologique pour l'établissement du profil du danger

Une fois l'établissement du profil ADME terminé, on établit le profil du danger toxicologique d'une substance à l'aide de descripteurs précis conçus pour tenir compte des principales interactions (EIM de haut niveau) qu'une substance chimique peut avoir avec divers tissus biologiques. Ces interactions et leur force peuvent être liées aux résultats observés dans les données de toxicité existantes. En l'absence de données de toxicité, ces interactions ou événements peuvent permettre de prévoir des effets nocifs, comme il est indiqué à la section 2.3. La figure 12 illustre les principaux liens toxicologiques issus d'interactions chimiques particulières avec des tissus biologiques cibles (d'après Nendza et al. 2014). Par exemple, la liaison covalente aux protéines ou aux acides nucléiques peut entraîner une « toxicité réactive », souvent associée à une génotoxicité. Les interactions d'ajustement stérique (c.-à-d. les arrangements conformationnels 3D ou les interactions « d'amarrage moléculaire ») peuvent aboutir à une liaison aux récepteurs nucléaires (p. ex., les récepteurs des œstrogènes) entraînant une « toxicité spécifique ». La liaison hydrogène ou les interactions électrostatiques avec les triglycérides des tissus adipeux ou les phospholipides des membranes cellulaires peuvent mener à une « toxicité non spécifique » (narcose).

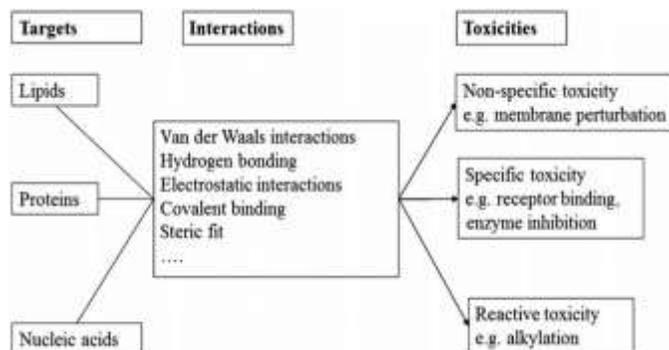


Figure 12 : Principales interactions chimiques-biologiques dans les tissus définissant l'espace toxicologique de la CRE2 (d'après Nendza et al. 2014)

EN	FR
Targets	Cibles
Interactions	Interactions
Toxicities	Toxicités
Lipids	Lipides
Proteins	Protéines
Nucleic acids	Acides nucléiques
Van de Waals interactions	Interactions de Van der Waals
Hydrogen bonding	Liaison hydrogène
Electrostatic interactions	Interactions électrostatiques
Covalent binding	Liaison covalente
Steric fit	Ajustement stérique
Non-specific toxicity	Toxicité non spécifique
e.g. membrane perturbation	p. ex., perturbation des membranes
Specific toxicity	Toxicité spécifique
e.g. receptor binding, enzyme inhibition	p. ex., liaison aux récepteurs, inhibition des enzymes
Reactive toxicity	Toxicité réactive
e.g. alkylation	p. ex., alkylation

En couvrant les principales interactions de la figure 12, dont le concept est similaire à celui de la VET, le profil de danger issu de la CRE2 peut proposer un raisonnement mécaniste *plausible* pour expliquer les résultats indésirables observés dans les données de toxicité et ainsi augmenter la confiance à l'égard d'une classification du danger (section 4.0). Étant donné que l'établissement du profil peut être réalisé à partir de la structure chimique seulement, cette approche est comparable à l'idée qui sous-tend la conception d'une substance chimique avant sa commercialisation, et est donc utile pour prévoir les résultats en absence de données *in vivo*. Le raisonnement mécaniste peut également servir dans le cadre d'une lecture croisée lors de la formation de groupes de substances chimiques qui peuvent emprunter une ou plusieurs mêmes voies (Sapounidou et al. 2021).

### 3.4.2 Données toxicologiques utilisées pour l'établissement du profil du danger

La CRE2 intègre les données *in silico*, *in chemico*, *in vitro* et *in vivo* (mammifères et espèces aquatiques) dans le profil de danger afin d'aboutir à des conclusions consensuelles ordonnées sur la VET pour la classification du danger. L'annexe I énumère les outils *in silico* disponibles, les essais *in chemico* et les sources de données *in vitro* et *in vivo* utilisées pour l'établissement du profil de danger. L'évaluation de la qualité des données individuelles ou des bases de données n'a pas été entreprise, étant donné la difficulté d'accomplir cette tâche pour ~12 200 substances et plus de 10 millions de points de données. Toutefois, l'absence de résultats consensuels pour ce qui est des profils dans la CRE2 pourrait indiquer que les données sont de qualité inférieure et qu'elles comportent des lacunes.

Une hiérarchie concernant les données à privilégier est utilisée pour classer le danger et établir une cote de confiance à l'égard du danger, selon la théorie de la VET :

*in silico* < *in chemico* < *in vitro* < *in vivo*

La hiérarchie des données ci-dessus n'est mise en œuvre que lorsqu'il n'y a pas de consensus ou qu'il existe des lacunes importantes dans les différents types de données. La séquence ci-dessus joue par conséquent un rôle influent pour déterminer les résultats de l'établissement du danger dans ces situations, selon la CRE2.

### 3.4.3 Descripteurs de danger

Les sections suivantes décrivent les cinq descripteurs de danger qui tiennent compte de l'espace toxicologique et des types de données utilisés pour créer le profil de danger d'une substance. Le profil de danger est basé sur la puissance. Cela signifie que les règles de classification sont déterminées par la force des interactions chimiques ou des effets observés. Ceci est décrit plus en détail dans les annexes associées à chacun des descripteurs de danger. Les descripteurs suivants sont utilisés pour établir le profil de danger :

- Interactions médiées par des récepteurs
- Réactivité chimique/génotoxicité
- Mode d'action toxique
- Toxicité pour le réseau trophique
- Toxicité cumulative

Nous examinons les descripteurs ci-dessous dans la section suivante. Il y a lieu de noter que le profil de la toxicité cumulative n'est établi que lorsque des données sur la co-occurrence dans l'environnement sont disponibles. Le profil constitue alors uniquement un indicateur précoce de la possibilité de devoir ultérieurement évaluer les risques cumulatifs.

#### 3.4.3.1 Interactions médiées par des récepteurs

Les interactions médiées par des récepteurs désignent la capacité d'une substance chimique à se lier ou à s'amarrer (on parle alors « d'amarrage moléculaire ») à certains récepteurs nucléaires de protéines et d'acides nucléiques. Cette liaison nécessite souvent une orientation stérique 3D précise de la molécule afin qu'elle puisse interagir avec le récepteur. Par exemple, dans le cas de la liaison aux récepteurs des œstrogènes, les substances chimiques xénobiotiques peuvent se lier aux ligands des récepteurs des œstrogènes alpha et bêta ou les bloquer dans divers tissus des organismes (Książek et Bryl 2015). La force et la nature de la liaison peuvent souvent être prévues de manière fiable à l'aide d'outils *in silico*

(p. ex., Mekenyan et Sirafimova 2009; Wang et Wang 2010; Cotterill et al. 2019). Les interactions des xénobiotiques médiées par des récepteurs avec les ligands des récepteurs clés, tels que les récepteurs des œstrogènes ou des androgènes associés aux hormones sexuelles, sont bien décrites dans la littérature et ne sont pas répétées ici.

Les interactions endocriniennes peuvent ou non conduire à des résultats indésirables associés à la reproduction et au développement, mais elles peuvent aussi pointer vers un mécanisme plausible pour les effets chez des espèces non encore testées ou observées. Les recommandations pour l'évaluation scientifique des substances actives endocriniennes à des fins réglementaires, résumées d'après un atelier SETAC Pellston en 2016, présentées par Mathessien et al. (2017), ont été prises en compte lors de l'élaboration de ce descripteur. Le point de vue du gouvernement du Canada et du Comité scientifique du PGPC sur les perturbateurs endocriniens, figurant dans le rapport de la réunion du Comité de juillet 2018<sup>8</sup>, a également été pris en compte.

La CRE2 examine le potentiel d'activité endocrinienne des substances en considérant les aspects « E, et A et T » dans les substances EATS – c'est-à-dire les interactions avec les récepteurs des œstrogènes (E), les récepteurs des androgènes (A) et les récepteurs thyroïdiens (T), et inclut également le récepteur d'aryl hydrocarbure (AhR). L'interférence avec la stéroïdogénèse (S) n'a pas été prise en compte dans cette version de la CRE, car il existe actuellement trop peu de données et d'outils *in silico* viables pour en tenir compte. Cette interaction pourrait être prise en considération dans une future mise à jour de la CRE2. La liaison à l'AhR, également bien décrite dans la littérature, est associée à une toxicité de type « dioxine » ou « aryl hydrocarbure » résultant des interactions de molécules planes ou coplanaires (p. ex., les dioxines, certains congénères des PCB et les HAP) avec des récepteurs protéiques qui régulent l'expression de gènes (p. ex., de la différenciation cellulaire et des réponses immunitaires), ce qui entraîne des effets sur le développement (p. ex., Giani-Tagliabue et al. 2017).

Des données *in silico*, *in vitro* et *in vivo* des mammifères et des espèces aquatiques ont été organisées en fonction du concept de la VET afin d'expliquer de manière plausible les effets nocifs sur le développement et la reproduction associés aux interactions endocriniennes et avec l'AhR. L'annexe I présente les outils et les bases de données utilisés pour les effets médiés par des récepteurs, et l'annexe III décrit les règles de classification du danger et celles permettant d'établir le niveau de confiance utilisées pour chacun des types de données mentionnés. La figure 13 ci-dessous montre la distribution relative des données disponibles pour l'établissement du profil des effets médiés par des récepteurs pour ~12 200 substances chimiques de la CRE2 en fonction du type de données. Un pourcentage élevé de données *in vitro* était disponible pour les substances chimiques de la CRE2, en grande partie grâce aux bases de données CERAPP et CoMPARA utilisées pour développer les outils *in silico* contenus dans le modèle OPERA pour les interactions avec les récepteurs des œstrogènes et les récepteurs des androgènes (annexe I).

---

<sup>8</sup> <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/substances-chimiques/plan-gestion-produits-chimiques/comite-scientifique/rapports-comptes-rendus-reunions/rapport-18-19-juillet-2018.html>.

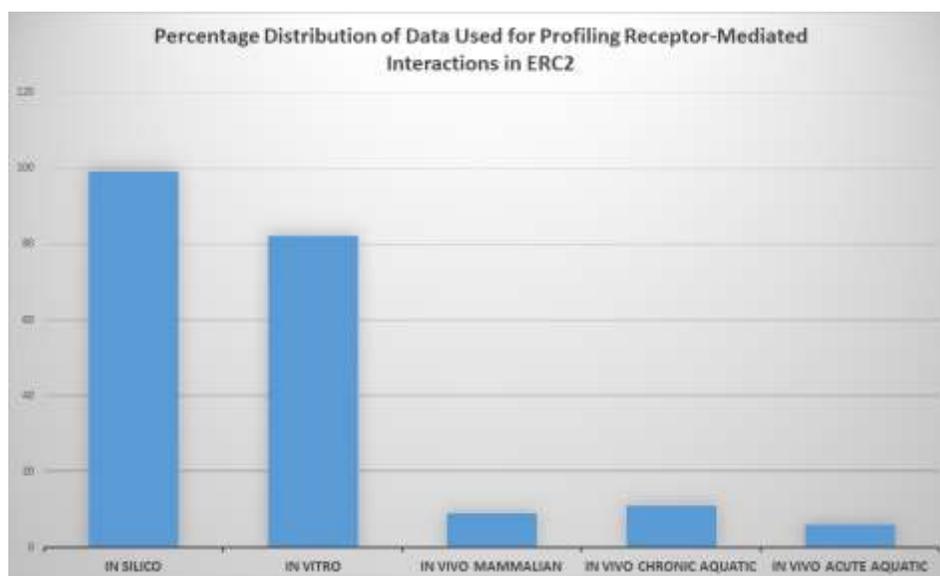


Figure 13 : Distribution relative des données en pourcentage pour l'établissement du profil des interactions médiées par des récepteurs pour ~12 200 substances de la CRE2, par type de données

EN	FR
Percentage Distribution of Data Used for Profiling Receptor-Mediated Interactions in ERC2	Distribution en pourcentage des données utilisées pour l'établissement du profil des interactions médiées par des récepteurs dans la CRE2
IN SILICO	<i>IN SILICO</i>
IN VITRO	<i>IN VITRO</i>
IN VIVO MAMMALIAN	<i>IN VIVO</i> – ESPÈCES MAMMIFÈRES
IN VIVO CHRONIC AQUATIC	<i>IN VIVO</i> – TOXICITÉ CHRONIQUE POUR LES ESPÈCES AQUATIQUES
IN VIVO ACUTE AQUATIC	<i>IN VIVO</i> – TOXICITÉ AIGUE POUR LES ESPÈCES AQUATIQUES

### 3.4.3.2 Réactivité chimique et génotoxicité

La CRE2 examine la possibilité qu'il y ait des effets sur le développement et la reproduction associés à la réactivité chimique générale (figure 12) et à la génotoxicité. Des données propres aux paramètres génotoxiques (p. ex., dommages à l'ADN, aberrations chromosomiques) et l'information agnostique concernant les paramètres (p. ex., liaison à l'ADN ou aux protéines) sont utilisées pour couvrir l'espace toxicologique associé aux interactions des substances chimiques avec les acides nucléiques et les protéines dans les tissus de l'organisme ou à leur surface. La réactivité chimique, comme la liaison covalente d'une substance ou de ses métabolites avec les acides nucléiques et les protéines, peut

entraîner divers effets sur le développement et la reproduction. Par exemple, la liaison aux protéines peut entraîner des effets non létaux chez des organismes aquatiques comme *Tetrahymena pyriformis* (Schultz et al. 2010; Roberts et al. 2010; Richarz et al. 2014) et des organismes terrestres comme les lombrics (Princz et al. 2014). ECCC a effectué une corrélation paramètre-à-paramètre<sup>9</sup> avec des données *in chemico* sur la force de liaison aux protéines (c.-à-d. la concentration de réactivité médiane ou CR<sub>50</sub>) et avec des données sur les poissons, les daphnies et les algues sur les effets létaux et sublétaux médians en utilisant cette fonctionnalité de la boîte à outils QSAR v4.3 de l'OCDE. La figure 14 montre ces corrélations et, bien qu'il y ait peu de données pour les algues et les daphnies, les données probantes existantes semblent indiquer que la force de liaison est positivement corrélée avec l'augmentation des concentrations médianes induisant des effets (CL<sub>50</sub>, CE<sub>50</sub>) chez ces organismes.

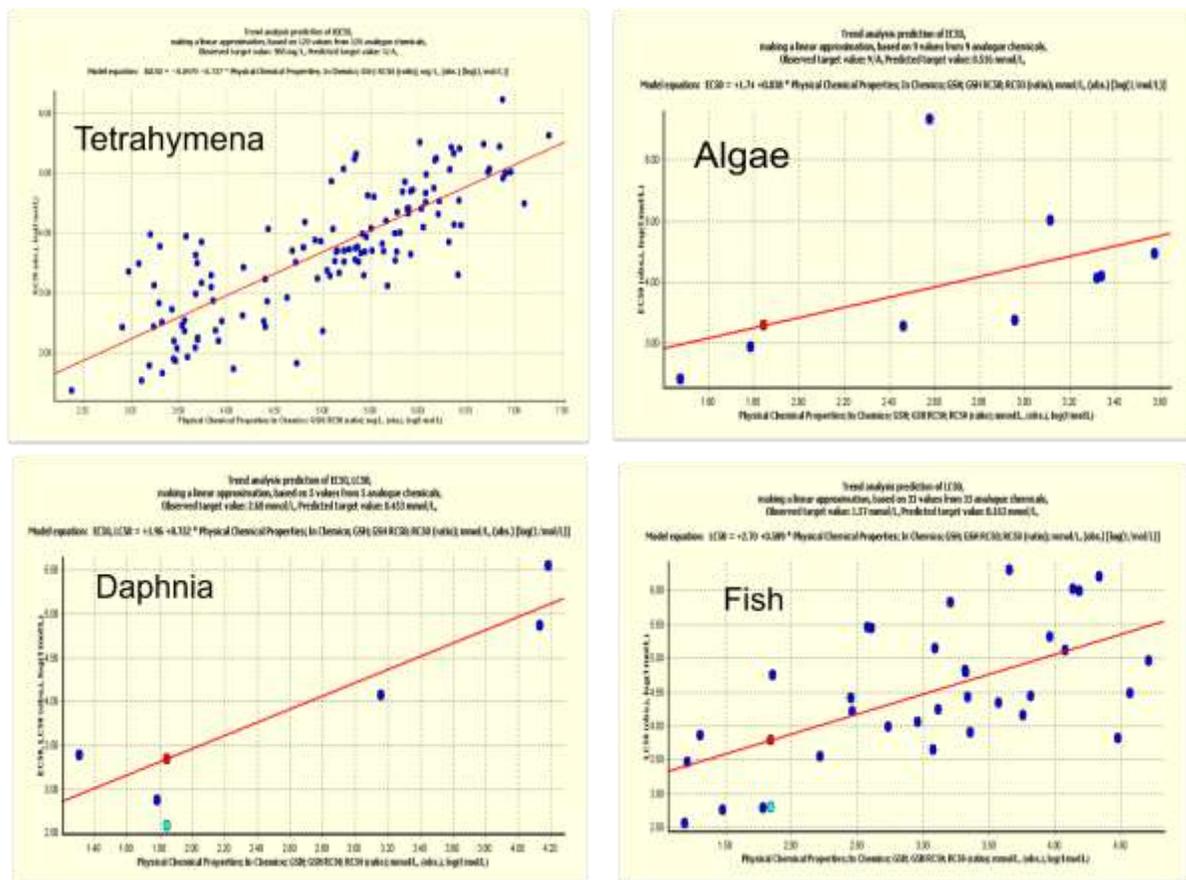


Figure 14 : Analyse de la corrélation paramètre-à-paramètre des données CR<sub>50</sub> pour la liaison aux protéines (log 1/mol) et des concentrations entraînant un effet à 50 % (CE<sub>50</sub>) pour quatre espèces aquatiques (log 1/mol)

EN	FR
Trend analysis prediction of IGC50, making a linear approximation, based	Prévision par analyse des tendances de la IC50, avec approximation

<sup>9</sup> Il s'agit d'établir une corrélation par régression linéaire entre deux types de paramètres.

on 129 values from 129 analogue chemicals, Observed target value: 985 mg/L, Predicted target value: N/A	linéaire sur la base de 129 valeurs provenant de 129 analogues de substances chimiques; valeur cible observée : 985 mg/L; valeur cible prévue : N.D.
Model equation: $IGC_{50} = 0.0479 \cdot 0.727 * \text{Physical Chemical Properties; In Chemico; GSH; RC}_{50} \text{ (ratio); mg/L, (obs.) } [\log(1/\text{mol/L})]$	Équation du modèle : $CIC_{50} = 0,0479 \cdot 0,727 * \text{propriétés physico-chimiques; in chemico; GSH; CR}_{50} \text{ (ratio); mg/L, (obs.) } [\log(1/\text{mol/L})]$
Tetrahymena	<i>Tetrahymena</i>
$IGC_{50} \text{ (obs. ) , } \log(1/\text{mol/L})$	$CIC_{50} \text{ (obs.) , } \log(1/\text{mol/L})$
Physical Chemical Properties; In Chemico; GSH; RC50 (ratio); mg/L, (obs.), $\log(1/\text{mol/L})$	Propriétés physico-chimiques; <i>in chemico</i> ; GSH; CR <sub>50</sub> (ratio); mg/L, (obs.), $\log(1/\text{mol/L})$
Trend analysis prediction of EC50, making a linear approximation, based on 9 values from 9 analogue chemicals, Observed target value: N/A, Predicted target value: 0.516 mmol/L	Prévision par analyse des tendances de la CE <sub>50</sub> , avec approximation linéaire, sur la base de 9 valeurs provenant de 9 analogues de substances chimiques; valeur cible observée : N.D.; valeur cible prévue : 0,516 mmol/L
Model equation: $EC_{50} = +1.74 + 0.838 * \text{Physical Chemical Properties; In Chemico; GSH; GSH RC}_{50}; RC_{50} \text{ (ratio); mmol/L, (obs.) } [\log(1/\text{mol/L})]$	Équation du modèle : $CE_{50} = +1,74 + 0,838 * \text{propriétés physico-chimiques; in chemico; GSH; CR}_{50} \text{ avec GSH; CR}_{50} \text{ (ratio); mmol/L, (obs.) } [\log(1/\text{mol/L})]$
Algae	Algues
$EC_{50} \text{ (obs. ) , } \log(1/\text{mol/L})$	$CE_{50} \text{ (obs.) , } \log(1/\text{mol/L})$
Physical Chemical Properties; In Chemico; GSH; GSH RC50; RC50 (ratio); mmol/L, (obs.), $\log(1/\text{mol/L})$	Propriétés physico-chimiques; <i>in chemico</i> ; GSH; CR <sub>50</sub> avec GSH; CR <sub>50</sub> (ratio); mmol/L, (obs.), $\log(1/\text{mol/L})$
Trend analysis prediction of EC50, LC50, making a linear approximation, based on 5 values from 5 analogue chemicals, Observed target value: 2.60 mmol/L, Predicted target value: 0.453 mmol/L	Prévision par analyse des tendances de la CE <sub>50</sub> et de la CL <sub>50</sub> , avec approximation linéaire, sur la base de 5 valeurs provenant de 5 analogues de substances chimiques; valeur cible observée : 2,60 mmol/L; valeur cible prévue : 0,453 mmol/L
Model equation: $EC_{50}, LC_{50} = +1.96 + 0.752 * \text{Physical Chemical Properties; In Chemico; GSH; GSH RC}_{50}; RC_{50} \text{ (ratio); mmol/L, (obs.) } [\log(1/\text{mol/L})]$	Équation du modèle : $CE_{50}, CL_{50} = +1,96 + 0,752 * \text{propriétés physico-chimiques; in chemico; GSH; CR}_{50} \text{ avec GSH; CR}_{50} \text{ (ratio); mmol/L, (obs.) } [\log(1/\text{mol/L})]$
Daphnia	Daphnies
$EC_{50}, LC_{50} \text{ (obs. ) , } \log(1/\text{mol/L})$	$CE_{50}, CL_{50} \text{ (obs.) , } \log(1/\text{mol/L})$

Physical Chemical Properties; In Chemico; GSH; GSH RC50; RC50 (ratio); mmol/L, (obs.), log(1/mol/L)	Propriétés physico-chimiques; <i>in chemico</i> ; GSH; CR <sub>50</sub> avec GSH; CR <sub>50</sub> (ratio); mmol/L, (obs.), log(1/mol/L)
Trend analysis prediction of LC50, making a linear approximation, based on 33 values from 33 analogue chemicals, Observed target value: 1.57 mmol/L, Predicted target value: 0.163 mmol/L	Prévision par analyse des tendances de la CL <sub>50</sub> , avec approximation linéaire sur la base de 33 valeurs provenant de 33 analogues de substances chimiques; valeur cible observée : 1,57 mmol/L; valeur cible prévue : 0,163 mmol/L
Model equation: LC50 = +2.70 +0.589 * Physical Chemical Properties; In Chemico; GSH; GSH RC50; RC50 (ratio); mmol/L, (obs.) [log(1/mol/L)]	Équation du modèle : CL <sub>50</sub> = +2,70 +0,589 * propriétés physico-chimiques; <i>in chemico</i> ; GSH; CR <sub>50</sub> avec GSH; CR <sub>50</sub> (ratio); mmol/L, (obs.) [log(1/mol/L)]
Fish	Poissons
LC50 (obs. ), log(1/mol/L)	CL <sub>50</sub> (obs.), log(1/mol/L)
Physical Chemical Properties; In Chemico; GSH; GSH RC50; RC50 (ratio); mmol/L, (obs.), log(1/mol/L)	Propriétés physico-chimiques; <i>in chemico</i> ; GSH; CR <sub>50</sub> avec GSH; CR <sub>50</sub> (ratio); mmol/L, (obs.), log(1/mol/L)

La génotoxicité fait référence aux substances chimiques qui peuvent endommager l'information génétique (p. ex., l'ADN, l'ARNm) au sein d'une cellule, provoquant ainsi des mutations qui peuvent mener au cancer. La génotoxicité est souvent confondue avec la mutagénicité. On dit souvent que tous les agents mutagènes sont considérés comme génotoxiques, alors que toutes les substances génotoxiques ne sont pas jugées mutagènes. La CRE ne s'intéresse pas aux aspects cancérogènes de la génotoxicité. Afin d'établir le profil génotoxique des organismes autres que l'humain, la CRE2 examine les réponses « éco-génotoxiques » liées aux effets sur le développement et la reproduction et donc principalement les réponses mutagènes (Kirkland 1998). La plupart des organismes autres que l'humain développent moins souvent un cancer en raison de leur durée de vie beaucoup plus courte. Il existe toutefois des exceptions à cette observation générale, notamment les carcinomes chez les tortues de mer à longue espérance de vie (Arthur et al. 2008). Comme il est indiqué précédemment dans le présent document, l'exposition à des substances chimiques pouvant interagir avec le matériel génétique, même à de très faibles concentrations, peut entraîner une toxicité pour le développement et la reproduction. Lorsqu'ils sont associés à des propriétés chimiques qui mènent à une large distribution dans l'environnement et un long temps de séjour dans celui-ci, les effets nocifs peuvent durer plus longtemps que les périodes d'exposition réelle et les réponses mutagènes sont génétiquement transférées aux générations suivantes non exposées à l'agent chimique.

Comme pour les interactions médiées par des récepteurs, les données *in silico*, *in chemico*, *in vitro* et *in vivo* pour les espèces mammifères et aquatiques ont été organisées selon le concept de la VET pour expliquer de manière plausible les effets mutagènes et les effets sur le développement et la reproduction associés à la réactivité chimique et à la génotoxicité. L'annexe I présente toutes les données *in silico*, *in chemico*, *in vitro* et *in vivo*, la source et leur utilisation par la CRE2 pour

l'établissement du profil de génotoxicité pour les réponses mutagènes. Comme nous l'avons décrit précédemment, la concordance entre les sources de données et au sein de celles-ci est analysée afin de déterminer la logique mécaniste plausible des effets nocifs observés et des effets nocifs non encore observés, mais plausibles.

L'établissement du profil *in silico* comprend 14 profileurs mécanistes et relations QSAR qui examinent la liaison à l'ADN et aux protéines, la force de la liaison aux protéines et les groupes fonctionnels sur une molécule qui peuvent être liés à des effets sur le développement et la reproduction. Ces modèles examinent en grande partie les interactions de la substance d'origine (p. ex., l'électrophile dans les réactions d'addition-substitution nucléophile avec les biomolécules), quoique certaines approches prennent également en compte des interactions des métabolites via l'activation S9 de la molécule d'origine (p. ex., Mekenyan et al. 2004; Serafimova 2007; Mekenyan et al. 2007; Gerberick et al. 2004; Natsch et al. 2008; Natsch et al. 2015; Jaworska et al. 2015; Urbisch et al. 2015; Dimitrov et al. 2016; Benigini et al. 2012; Benigini et Bossa 2012). Les alertes mécanistes résultant de l'établissement du profil *in silico* peuvent être liées à des résultats génotoxiques *in vitro* et *in vivo*, tels que la formation d'adduits à l'ADN, les dommages à l'ADN (p. ex., ruptures de brin, aberrations chromosomiques, présence de micronoyaux, mutations génétiques).

Les données *in vitro* recueillies pour cette interaction sont fondées sur des paramètres et sont axées sur la mutagénicité, mais elles englobent également la cancérogénicité (p. ex., les aberrations chromosomiques). L'annexe I énumère les sources de données utilisées pour recueillir les données *in vitro* qui comprennent des paramètres similaires à ceux de l'établissement des profils *in silico*. Ces données peuvent ou non utiliser des lignées cellulaires métaboliquement actives et donc inclure ou non l'exposition aux métabolites des substances chimiques cibles testées. Les données quantitatives sur la toxicité *in vivo* pour le développement et la reproduction recueillies pour les interactions médiées par des récepteurs sont à nouveau utilisées pour établir la génotoxicité, étant entendu que l'une ou l'autre de ces interactions pourrait vraisemblablement conduire à un résultat indésirable observé *in vivo*. Toutefois, les données de génotoxicité comprennent aussi des données sur les dommages génétiques par catégorie, qui ne sont pas liés aux interactions médiées par des récepteurs. La figure 15 montre la distribution relative des données recueillies pour l'établissement du profil de réactivité chimique et de génotoxicité par type de données.

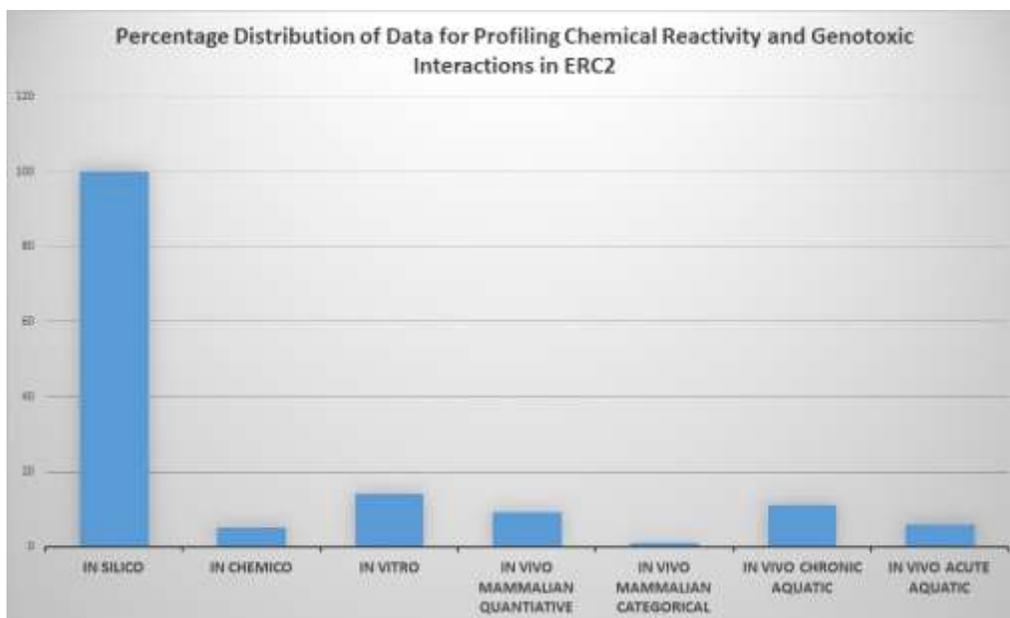


Figure 15 : Distribution relative en pourcentage pour l'établissement du profil de la réactivité chimique et de génotoxicité de ~12 200 substances de la CRE2, par type de données

EN	FR
Percentage Distribution of Data for Profiling Chemical Reactivity and Genotoxic Interactions in ERC2	Distribution en pourcentage des données pour l'établissement du profil de réactivité chimique et des interactions génotoxiques dans la CRE2
IN SILICO	<i>IN SILICO</i>
IN CHEMICO	<i>IN CHEMICO</i>
IN VITRO	<i>IN VITRO</i>
IN VIVO MAMMALIAN QUANTIATIVE	<i>IN VIVO</i> – PROFIL QUANTITATIF CHEZ LES MAMMIFÈRES
IN VIVO MAMMALIAN CATEGORICAL	<i>IN VIVO</i> – PROFIL PAR CATÉGORIE CHEZ LES MAMMIFÈRES
IN VIVO CHRONIC AQUATIC	<i>IN VIVO</i> – TOXICITÉ CHRONIQUE POUR LES ESPÈCES AQUATIQUES
IN VIVO ACUTE AQUATIC	<i>IN VIVO</i> – TOXICITÉ AIGUË POUR LES ESPÈCES AQUATIQUES

### 3.4.3.3 Mode d'action toxique

Il n'existe malheureusement pas de définition du mode d'action toxique (MdA) qui fait consensus. Cependant, il existe des définitions acceptées plus récentes qui peuvent être utilisées aux fins du présent document. Le MdA désigne un changement fonctionnel (p. ex., un résultat indésirable) découlant de l'exposition à des substances chimiques organiques qui interagissent avec les tissus

biologiques au niveau cellulaire (Kienzler et al. 2019). Le mode d'action toxique diffère du mécanisme d'action décrit dans les deux sections précédentes, et comporte des interactions au niveau moléculaire et peut donc être désigné plus précisément comme un EIM (p. ex., Bauer et al. 2018). La plupart des outils *in silico* utilisés pour établir un profil du MdA chez les espèces autres que l'humain sont basés sur les interactions observées au niveau de l'organisme entier, principalement dans des études de toxicité aiguë chez le poisson (Baron et al. 2015; Kienzler 2017; Martin et al. 2015). Les considérations relatives au MdA ont également été utilisées pour proposer des seuils de préoccupation toxicologique écologique (SPTéco) pour divers modes d'action. Les SPTéco ont été proposés comme approche utile pour l'évaluation préliminaire et la priorisation des substances chimiques (de Wolf et al. 2005; Williams et al. 2011; Belanger et al. 2015).

Le MdA est un important descripteur dans la CRE2, car il agit au niveau cellulaire comme outil de dépistage des effets nocifs en plus des EIM utilisés pour la toxicité médiée par des récepteurs et la toxicité due à la réactivité chimique et à la génotoxicité. En combinant les descripteurs « toxicité médiée par des récepteurs », « réactivité chimique/génotoxicité » et « MdA », la CRE2 crée essentiellement un résultat « mécanisme/mode d'action » assez similaire aux schémas de classification mécanistes de Bauer et al. (2018) et au schéma de classification mécaniste plus exhaustif de Sapounidou et al. (2021). Dans la CRE1, l'établissement du profil du MdA pour certains modes d'action toxiques a permis de classer 40 % des 195 substances comme présentant un danger élevé (ECCC 2016; OCDE 2017).

Dans la CRE2, on détermine le MdA à l'aide d'un ensemble consensuel d'outils *in silico* (outils QSAR) et de plusieurs MdA déterminés à l'aide de ratios de toxicité basés sur les résidus tissulaires. Les résidus tissulaires (RT) désignent la concentration d'une substance chimique mesurée dans un organisme (p. ex., en mmol/kg ou en µg/kg), généralement en fonction du poids humide du corps entier ou des lipides (mmol/kg de lipides). L'approche des résidus tissulaires avait été utilisée pour la CRE1 (ECCC 2016), mais a été considérablement élargie pour inclure des approches supplémentaires faisant appel au QSAR et aux RT (Armitage et al. 2018). Les calculs des résidus tissulaires ont été réalisés selon trois approches :

- les résidus corporels critiques (RCC) (p. ex., McCarty et al. 1992)
- les concentrations membranaires critiques (CMC) (p. ex., Endo et al. 2011)
- l'activité chimique létale (p. ex., Mayer et al. 2011)

Différentes méthodes d'estimation des coefficients de partage ont été utilisées pour calculer les résidus tissulaires selon les approches énumérées ci-dessus. Il en résulte sept méthodes d'estimation des résidus tissulaires qui sont décrites plus en détail à l'annexe V.

Une fois les résidus tissulaires calculés, on estime ensuite les ratios de toxicité pour déterminer les substances narcotiques par rapport aux substances à action spécifique. Les ratios de toxicité désignent la différence de concentration entre un narcotique de base et une substance chimique ayant un MdA plus spécifique, cette différence étant obtenue en comparant la concentration RT estimée à l'aide d'une ou de toutes les approches ci-dessus et la concentration connue causant des effets internes et qui est associée aux effets létaux médians (p. ex., Maeder et al. 2004).

$$\text{Ratio de toxicité} = \text{RT}/\text{CEI}_{50}$$

où RT est la concentration de résidus tissulaires estimée (mmol/kg) et CEI<sub>50</sub> désigne la concentration létale médiane causant des effets internes (mmol/kg) pour la substance chimique d'intérêt, déterminée par les trois méthodes énumérées ci-dessus. Avec cette formule, les valeurs supérieures à 1 indiquent des modes d'action spécifiques, tandis que les valeurs égales ou inférieures à 1 indiquent la toxicité de référence. Un ratio toxicité aiguë/toxicité chronique de 10 a été appliqué à la limite inférieure de la toxicité de référence pour tenir compte de l'extrapolation à la toxicité chronique létale. Par conséquent, les seuils permettant de distinguer les substances à action spécifique des substances à action non spécifique ont été fixés comme suit :

- Résidus corporels critiques médians (RCC<sub>50</sub>) =  $(2,5 \text{ mmol/kg} + 50/K_{oe})/10$  (McCarty et al. 1992 ; Maeder et al. 2004; McCarty et al. 2013)
- Concentration membranaire critique médiane (CMC<sub>50</sub>) = 10 mmol/kg de lipides (Endo et al. 2011)
- Activité létale médiane (AL<sub>50</sub>) = 0,001 (Schmidt et al. 2015; Schmidt et al. 2016)

Les règles de détermination du MdA, de la classification du danger et de l'établissement de la cote de confiance sont présentées à l'annexe V. Ces règles cherchent d'abord à déterminer le consensus au sein de l'approche QSAR et de l'approche RT, puis entre elles. Une plus grande confiance est attribuée lorsque les deux approches sont en accord. Une approche semblable à l'approche consensuelle MdA/QSAR dans la CRE2 et à l'attribution d'une cote de confiance a été adoptée pour l'attribution des MdA dans la base de données ENVIROTOX (Connors et al. 2019), comme il est décrit dans Kienzler et al (2019). Le MdA de l'« ammonium quaternaire », basé sur les attributions du MdA dans les systèmes QSAR ASTER et TEST, renvoie aux tensio-actifs à base d'alkyle ammonium (Russom et al. 1997; Barron et al. 2015). Les CEI pour ces substances chimiques ne sont pas disponibles dans Escher et al. (2011) et nécessitent une approche du ratio de toxicité pour déterminer la puissance selon l'approche de la CMC<sub>50</sub>. La figure 16 montre la distribution relative des substances possédant un MdA « non spécifique » (narcose) et des MdA spécifiques sélectionnés dans la CRE2 et déterminés selon les règles de classification décrites à l'annexe V.

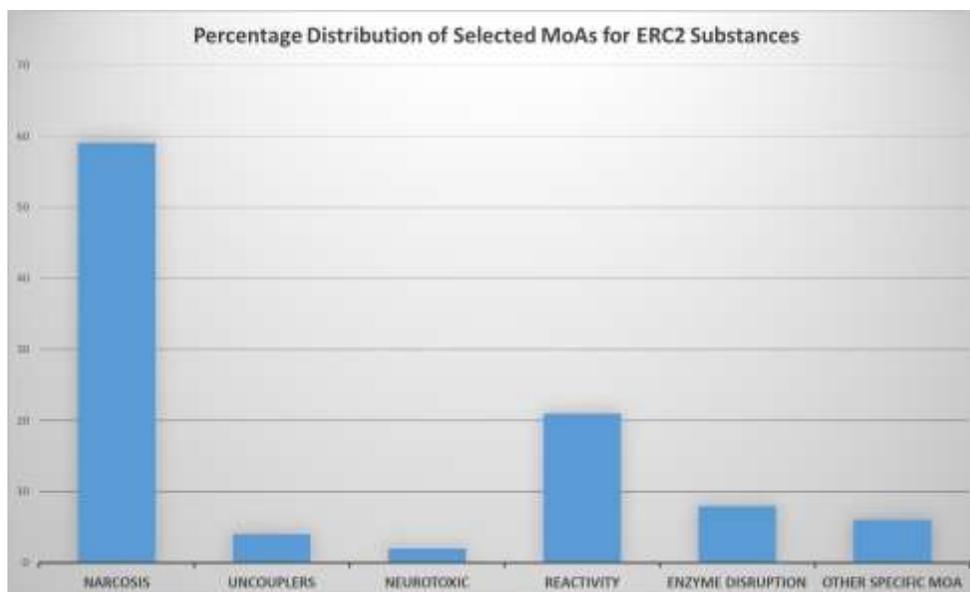


Figure 16 : Distribution des attributions des Mda dans la CRE2, incluant les résultats consensuels

EN	FR
Percentage Distribution of Selected MoAs for ERC2 Substances	Distribution en pourcentage des Mda sélectionnés pour les substances de la CRE2
NARCOSIS	NARCOSE
UNCOUPLERS	DÉCOUPLEURS
NEUROTOXIC	NEUROTOXICITÉ
REACTIVITY	RÉACTIVITÉ
ENZYME DISRUPTION	PERTURBATION ENZYMATIQUE
OTHER SPECIFIC MOA	AUTRES Mda SPÉCIFIQUES

#### 3.4.3.4 Toxicité pour le réseau trophique

Ce descripteur intègre les propriétés de persistance, de bioaccumulation et de toxicité intrinsèque pour déterminer s'il peut y avoir des effets sur le réseau trophique, en suivant le devenir d'une substance chimique organique selon un modèle couplé de devenir dans l'environnement et de bilan massique du réseau trophique, connu sous le nom de modèle RAIDAR (*Risk Assessment IDentification And Ranking* – évaluation, détermination et classement des risques) (Arnot et al. 2006; Arnot et al. 2009). Le modèle RAIDAR quantifie le transport des substances chimiques depuis des sources diffuses vers un environnement d'évaluation à l'échelle régionale, puis vers des récepteurs dans l'environnement et des humains représentatifs (ARC 2018). Pour l'environnement d'évaluation par défaut, on utilise un paysage à l'échelle régionale d'une superficie de 100 000 km<sup>2</sup> (90 % de terres, 10 % d'eau avec des sédiments sous-jacents), ce qui correspond à peu près à la taille du sud de l'Ontario. Les conditions géographiques de l'environnement par défaut sont « génériques » (c.-à-d. qu'elles ne sont pas propres à une région particulière) et sont similaires à celles du modèle EQC (*Equilibrium Criterion*) (Mackay et al. 1996). Le

modèle RAIDAR diffère toutefois du modèle EQC, car il inclut la végétation, ainsi que les organismes aquatiques et terrestres composant les réseaux trophiques écologiques et agricoles et les humains. Une variété d'espèces représentatives de plantes, d'invertébrés et de vertébrés, y compris les poissons, la faune, les cultures agricoles et le bétail, ainsi que les humains, est incluse dans le modèle RAIDAR.

Le modèle RAIDAR simule l'exposition du réseau trophique en utilisant des sous-modèles de bioaccumulation pour estimer les concentrations dans les espèces représentatives, compte tenu d'un taux d'émission par défaut et d'un taux réel dans l'environnement. Le module de bioaccumulation dans le réseau trophique relie les sous-modèles de bioaccumulation pour chaque espèce représentative par des interactions trophiques (c.-à-d. des relations alimentaires). Tous les organismes sont composés de trois phases à proximité comprenant les lipides, la matière organique non lipidique (ou carbone organique) et l'eau. Les volumes par défaut de ces phases (p. ex., les contenus lipidiques) dans le biote sont indicatifs des mesures pour les espèces représentatives (Arnot et al. 2006; Arnot et al. 2009; ARC 2018). La version 3.0 de RAIDAR a été utilisée pour l'établissement du profil de toxicité pour le réseau trophique dans la CRE2. Cette version plus récente comprend des réseaux trophiques étendus et inclut le modèle mécaniste de bioaccumulation alimentaire AQUAWEB (Arnot et Gobas 2004) et d'autres modèles. La version 3.0 a aussi été perfectionnée pour traiter les substances ionogènes (Arnot et al. 2011; ARC 2014; ARC 2018) et des propriétés de partage biotique étendu pour tenir compte de la distribution non lipidique dans les organismes.

Le modèle RAIDAR exige qu'un seuil interne de toxicité soit sélectionné comme paramètre d'entrée pour déterminer dans quelle mesure une substance chimique peut avoir des effets sur le réseau trophique. Les CEI (mmol/kg) ont donc été calculées pour les poissons et les invertébrés à l'aide de données empiriques et prévues de toxicité aiguë létale médiane pour les poissons, données obtenues pour le descripteur « M<sub>dA</sub> » de la CRE2 (voir l'annexe V). Toutefois, pour les espèces sauvages aviaires et mammifères, un taux d'absorption par défaut (mg/kg/j) de 0,15 mg/kg/j a été utilisé. Cette valeur est approximativement équivalente au 5<sup>e</sup> centile des doses sans effet observé (DSEO) dans la base de données sur les seuils de préoccupation toxicologique (SPT) de Munro (Leeman et al. 2014).

Le mode de pénétration dans l'environnement utilisé pour les simulations du modèle était « principalement par l'eau », la répartition air-eau de la substance ayant été utilisée pour ajuster la fraction émise dans l'eau (voir la section 3.5.3.3). L'eau est souvent requise dans les processus industriels ou elle transporte les substances des points de rejet à l'égout vers les milieux aquatiques, via les systèmes de traitement des eaux usées, et représente la majeure partie des rejets chimiques industriels dans l'environnement. Les rejets sur le sol ont néanmoins été inclus dans la CRE2 pour tenir compte de l'exposition potentielle et des effets sur le milieu terrestre, p. ex., en cas d'adsorption importante sur les boues biologiques (p. ex., > 70 %) qui sont à leur tour épandues sur les terres agricoles. Mis à part l'épandage de biosolides, qui ne se prête pas à une simulation par modèle à l'échelle régionale, on dispose de peu de renseignements sur les substances visées par la CRE2 pour tenir compte pleinement des effets terrestres. On s'attend à ce que la classification du danger à l'aide d'un scénario d'émission en milieu aquatique dans le modèle RAIDAR et d'autres descripteurs de danger décrits précédemment assure la protection des espèces terrestres, étant donné la sensibilité interspécifique.

Pour déterminer le potentiel de toxicité aiguë dans les réseaux trophiques aquatique et terrestre, la CRE2 utilise le facteur d'évaluation du danger (FED) de la version 3.0 de RAIDAR. Le FED est un rapport entre la concentration de résidus tissulaires (RT) estimée chez les espèces les plus sensibles dans le réseau trophique aquatique ou terrestre d'après RAIDAR (en mmol/kg), compte tenu d'un facteur d'émission par défaut ( $C_U$ ) (p. ex., 1 kg/h), et la CEI basée sur le Mda (mmol/kg) ( $C_T$ ). Les valeurs FED de 1 ou plus semblent indiquer que des effets aigus chez les espèces sensibles sont à prévoir, d'après le taux d'émission par défaut. Ces espèces peuvent être considérées comme les « plus vulnérables » sur la base de ce descripteur PBT intégré. Les valeurs FED sont indépendantes du taux réel d'émission de la substance chimique, mais couvrent plusieurs ordres de grandeur pour les substances organiques caractérisées par la CRE2. Le concept des facteurs FED et les règles de classification des dangers restent largement inchangés par rapport à la CRE1. On trouvera dans Arnot et Mackay (2008) de plus amples renseignements sur la façon dont les facteurs FED sont calculés, et en particulier dans ARC (2018) en ce qui concerne les substances traitées dans le présent rapport. Les calculs des facteurs FED et les autres estimations pour le réseau trophique fournies par le modèle RAIDAR tiennent compte de la biotransformation par les organismes modèles dans les réseaux trophiques. La figure 17 ci-dessous illustre la plage des valeurs FED (sans unité) calculées pour l'émission en milieu aquatique des substances visées par la CRE2 dans le domaine du modèle. Moins de ~12 200 résultats ont pu être obtenus avec le modèle RAIDAR, car certains intrants du modèle n'ont pu être générés ou trouvés dans la littérature. L'annexe VI décrit en détail la classification des dangers et les règles d'établissement de la cote de confiance utilisées pour évaluer la toxicité pour le réseau trophique.

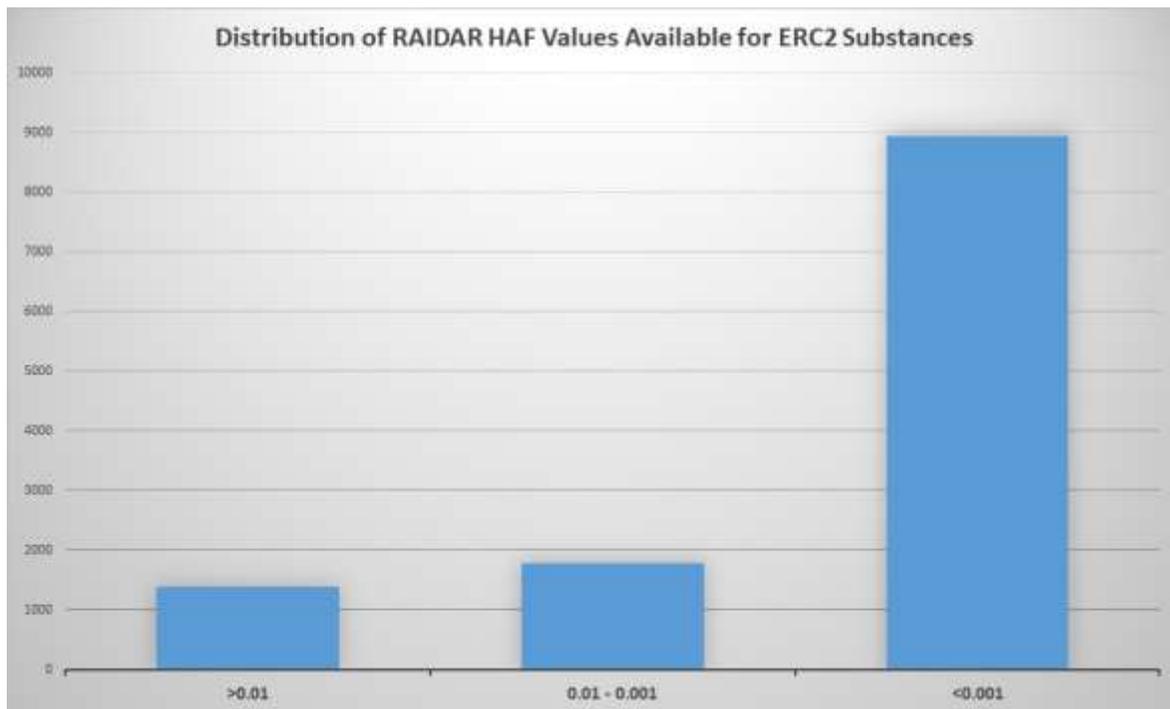


Figure 17 : Distribution des facteurs d'évaluation des dangers (FED) du modèle RAIDAR disponibles pour les substances visées par la CRE2, avec les résultats de RAIDAR

EN	FR
Distribution of RAIDAR HAF Values Available for ERC2 Substances	Distribution des valeurs FED de RAIDAR disponibles pour les substances visées par la CRE2

### 3.4.3.5 Prise en compte de la toxicité cumulée découlant des expositions chimiques combinées

La toxicité due à l'exposition combinée à plusieurs substances chimiques dans l'environnement est plus proche de la réalité que l'exposition chimique unique, mais l'évaluation prédictive des mélanges chimiques représente une difficulté pour les organismes de réglementation (Backhaus et Faust 2012). Un examen des leçons tirées de l'expérience de l'évaluation des risques cumulatifs (ERC) réalisée par l'EPA des États-Unis est donné dans Gallagher et al. (2015). Les auteurs concluent également que l'ERC remet en question les paradigmes réglementaires actuels, mais qu'un cadre itératif comportant plusieurs niveaux peut aider à gérer la complexité et l'incertitude de l'ERC. Au Canada, ECCC juge qu'il est prioritaire d'étudier les impacts environnementaux occasionnés par l'exposition aux mélanges chimiques (à l'exception des UVCB) présents dans l'environnement en raison des activités humaines et des processus naturels, et ECCC continuera de le faire à l'avenir. En 2015, le Comité scientifique du gouvernement du Canada sur le PGPC<sup>10</sup> a étudié la question de l'ERC en utilisant comme exemple l'ERC établie par le gouvernement du Canada pour les phtalates (EC, SC 2015). L'une des principales conclusions du Comité concernant l'ERC était que les connaissances sur la co-occurrence des substances chimiques est et resterait la motivation principale de la réalisation d'une ERC.

*« Dans le cadre du PGPC, la motivation spécifique serait la preuve d'une coexposition à un groupe de produits chimiques. »* – Comité scientifique sur le Plan de gestion des produits chimiques du gouvernement du Canada, rapport de 2015<sup>11</sup>.

En 2017, le Comité permanent de l'environnement et du développement durable (ENVI) du Canada<sup>12</sup> a produit un rapport proposant des modifications essentielles à la LCPE<sup>13</sup>. Les recommandations 45, 46 et 56 formulées par le Comité ENVI portent sur la nécessité de mieux prendre en compte l'ERC dans le cadre de la LCPE :

*« Le Comité recommande que la LCPE soit modifiée pour [...] exiger que l'on fasse enquête sur les effets de toute version proposée ou finale d'un règlement ou d'un instrument sur les populations vulnérables et les collectivités marginalisées [...et...] exiger des enquêtes sur les expositions globales, ainsi que sur les*

<sup>10</sup> [Comité scientifique sur le Plan de gestion des produits chimiques - Canada.ca](http://www.canada.ca/fr/comite-scientifique-sur-le-plan-de-gestion-des-produits-chimiques/)

<sup>11</sup> <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/substances-chimiques/plan-gestion-produits-chimiques/comite-scientifique/rapports-comptes-rendus-reunions/rapport-18-19-novembre-2015.html>.

<sup>12</sup> [ENVI - Accueil - Chambre des communes du Canada \(noscommunes.ca\)](http://www.envi.ca/).

<sup>13</sup> [Rapport du Comité n° 8 – ENVI \(42-1\) – Chambre des communes du Canada \(noscommunes.ca\)](http://www.envi.ca/rapport-comptes-rendus-reunions/rapport-18-19-novembre-2015.html).

*effets cumulatifs et synergiques, pour déterminer comment réglementer une substance toxique. » (Recommandation 56).*

En ce qui concerne l'ERC, le gouvernement du Canada, dans sa réponse de 2018, soutient l'intention de la recommandation du comité de modifier la LCPE, « [...] *que soit [...] une nouvelle exigence obligeant les ministres ou leurs délégués, au moment de déterminer si une substance est toxique, à évaluer les expositions globales et cumulatives à la substance, de même que les effets synergiques de cette dernière, et obligeant les ministres à utiliser un processus d'évaluation qui s'appuie sur de multiples points d'exposition à une substance chimique. » (Recommandation 46)<sup>14</sup>.*

En tant que système de priorisation des risques posés par les substances présentes dans l'environnement, la CRE2 peut traiter certains aspects de l'ERC pour les « mélanges ciblés », c'est-à-dire les effets des mélanges chimiques dont la co-occurrence dans l'environnement est connue ou prévue (p. ex., les phtalates). La CRE2 n'a pas été conçue pour traiter les effets des « mélanges non ciblés » lorsqu'on ne sait rien au préalable d'un mélange chimique et que les effets potentiels doivent être déterminés à partir d'une analyse, p. ex., dans des « points chauds » de l'environnement canadien par un échantillonnage dans le milieu naturel.

Dans la CRE2, on établit la toxicité du mélange cible en utilisant une approche unitaire fondée sur la toxicité interne (résidus tissulaires) (Dyer et al. 2010), qu'ECCC a également utilisée dans l'évaluation des phtalates (EC, SC 2015). La CRE2 utilise la CEI<sub>50</sub> pour divers modes et mécanismes d'action basés sur la compilation des données de Escher et al. (2011) et celles calculées à partir des données de toxicité aiguë pour les poissons. Les valeurs CEI<sub>50</sub> étaient disponibles pour les MdA non spécifiques et spécifiques pour la plupart des substances de la CRE2 réparties selon la figure 16. L'annexe VII présente plus de détails sur leur calcul. La CEI peut être considérée comme un seuil de préoccupation toxicologique écologique interne (SPTéco<sub>i</sub>), qui est une approche suggérée par Kienzler et al. (2019) pour remplacer la concentration dans le milieu du SPTéco classique en utilisant, p. ex., les concentrations sans effet observé (CSEO). Étant donné que les valeurs CEI<sub>50</sub> reflètent une exposition aiguë, des facteurs d'évaluation devraient être appliqués pour abaisser le point de départ vers des concentrations sans effets internes à long terme (CEI<sub>CSEO</sub>) comme on procède pour les données classiques de concentrations (Okonski et al. 2021).

La CEI<sub>50</sub> représente le seuil des effets à comparer à la charge tissulaire totale provenant d'expositions cumulées à des mélanges chimiques ciblés. Le terme « toxicité cumulative » est utilisé dans le présent document pour éviter toute confusion avec « effets cumulatifs ». Les effets cumulatifs, également appelés effets environnementaux cumulatifs et impacts cumulatifs, peuvent être définis comme des modifications de l'environnement causées par l'incidence combinée des activités humaines et des processus naturels passés, présents et futurs<sup>15</sup>. Au Canada, l'évaluation des effets cumulatifs est régie

---

<sup>14</sup> [Rapport de suivi pour le Comité permanent sur la Loi canadienne sur la protection de l'environnement – Canada.ca.](#)

<sup>15</sup> [Effets cumulatifs – Canada.ca.](#)

par la *Loi canadienne sur l'évaluation environnementale* (LCEE) et fait généralement référence à l'évaluation de l'impact des projets humains<sup>16</sup>.

La CEI<sub>50</sub> dépend du mode d'action et prend donc en compte l'ERC pour une catégorie de substances chimiques (p. ex., les phénols encombrés), l'ERC basée sur les paramètres ou les mécanismes (p. ex., effets endocriniens), et les combinaisons des deux, comme le recommandait le Comité scientifique du PGPC dans son rapport de 2015. Par conséquent, il s'agit également d'une approche utile pour regrouper les substances chimiques en vue d'une évaluation des risques cumulatifs plus poussée sur la base de ces paramètres.

On peut établir le profil des risques cumulatifs dans la CRE2 en additionnant les résidus tissulaires (mmol/kg) pour les mélanges ciblés estimés à l'aide du modèle RAIDAR ou de données provenant d'autres sources telles que les données de surveillance. La concentration interne globale du mélange ou des résidus tissulaires globaux (RT<sub>gl</sub>) peut être estimée pour une ou plusieurs espèces dénotant une grande sensibilité parmi des espèces représentatives du réseau trophique aquatique et terrestre à partir des résultats du modèle RAIDAR. Un profil d'ERC basé sur les résidus tissulaires est alors calculé comme suit :

$$ERC_{\text{CIBLÉE}} = RT_{\text{CSEO}} / RT_{\text{gl}}$$

L'annexe VII présente plus de détails sur l'approche permettant de calculer la CEI<sub>50</sub> pour déterminer la valeur RT<sub>CSEO</sub> d'après le mode d'action décrit à l'annexe V.

Enfin, les profils de l'ERC dans la CRE2 ne sont pas calculés actuellement. Ce descripteur a été ajouté à la CRE2 pour permettre une estimation « à la volée » des valeurs ERC pour les mélanges ciblés lorsque des renseignements apparaissent et indiquent qu'une ERC pour un mélange ciblé est indiquée. Par conséquent, ce descripteur n'a pas d'incidence sur la classification des dangers ou des risques dans la CRE2, car il n'a pas été utilisé dans le modèle consensuel de classification des dangers.

### 3.5 Profil de l'exposition

#### 3.5.1 Définition de l'espace d'exposition dans la CRE2

Comme dans l'établissement du profil de danger, une série de descripteurs est utilisée pour définir l'échelle spatiale et temporelle de l'exposition dans la CRE2. Pour ce faire, on utilise une combinaison de simulations du devenir dans plusieurs milieux naturels, du mode de pénétration dans l'environnement et des données sur les taux d'émission (estimés) (kt/an). Les simulations du devenir et de l'exposition dans plusieurs milieux du réseau trophique ont été réalisées à l'aide de la v3.0 du modèle RAIDAR (ARC

---

<sup>16</sup> <https://www.canada.ca/fr/agence-evaluation-impact/services/politiques-et-orientation/evaluation-effets-environnementaux-cumulatifs-lcee2012.html>.

2018) décrit brièvement à la section 3.4.3.4. La figure 18 illustre l'échelle de l'espace d'exposition pris en compte dans la CRE2 aux fins de classification.

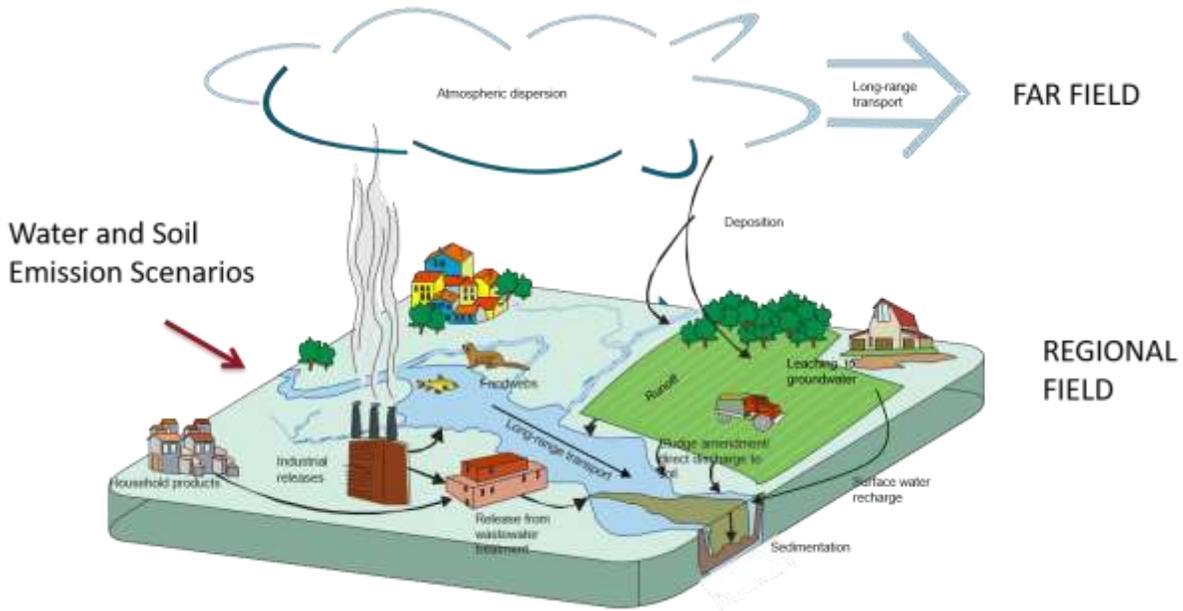


Figure 18 : Échelle de l'exposition prise en compte dans la CRE2

EN	FR
Atmospheric dispersion	Dispersion atmosphérique
Long-range transport	Transport à grande distance
FAR FIELD	CHAMP LOINTAIN
Water and Soil Emission Scenarios	Scénarios d'émission dans l'eau et le sol
Deposition	Dépôts
Household products	Produits ménagers
Industrial releases	Rejets industriels
Release from wastewater treatment	Rejets par les systèmes de traitement des eaux usées
Long-range transport	Transport à grande distance
Foodwebs	Réseaux trophiques
Runoff	Ruissellement
Sludge amendment/direct discharge to soil	Amendement par les boues/épandage direct des boues sur le sol
Leaching to groundwater	Lixiviation vers les eaux souterraines
Surface water recharge	Alimentation des eaux de surface
Sediment	Sédiments
REGIONAL FIELD	CHAMP RÉGIONAL

La classification des préoccupations concernant l'exposition est basée sur la probabilité d'exposition des organismes par contact, laquelle est principalement déterminée par la persistance et la répartition d'une substance dans l'environnement. L'échelle de l'exposition va du champ proche (c.-à-d. les environnements locaux près des sources d'émission) au champ lointain (environnements à l'échelle régionale ou mondiale), compte tenu des descripteurs intégrés de persistance et de mobilité. Les concentrations externes (p. ex., en mg/L) dans divers milieux, habituellement utilisées comme concentrations environnementales estimées (CEE) ne sont pas employées dans la classification de l'exposition selon la CRE2. On applique plutôt des mesures internes de l'exposition (résidus dans les tissus du corps entier en mmol/kg ou en µg/kg), qui intègrent mieux le devenir chimique à la fois externe et interne dans l'organisme. Tout comme pour l'établissement du profil de danger, les concentrations de résidus dans les tissus ont été estimées dans des réseaux trophiques aquatiques et terrestres à l'échelle régionale (100 000 km<sup>2</sup>) pour les organismes des réseaux trophiques utilisés dans le modèle RAIDAR v3.0. La CRE2 offre la possibilité de cumuler les concentrations de résidus dans les tissus pour des mélanges chimiques connus ou ciblés et de les comparer aux seuils préoccupants de toxicité intrinsèque, comme nous l'avons vu à la section précédente.

### 3.5.2 Paramétrisation du modèle RAIDAR v3.0

Le modèle RAIDAR nécessite certains intrants physico-chimiques (p. ex., la constante de dissociation acide [pKa], la masse moléculaire), certains coefficients de partage (p. ex., le coefficient de partage octanol-eau [ $K_{oe}$ ], le coefficient de partage air-eau [ $K_{ae}$ ], le coefficient de partage carbone organique-eau [ $K_{co}$ ]) et les demi-vies dans les milieux environnementaux et le biote. Étant donné que la valeur  $K_{oe}$  est une propriété de partage importante utilisée par le modèle RAIDAR, les valeurs empiriques médianes représentant plusieurs sources de données (recueillies grâce à la boîte à outils QSAR v4.3 de l'OCDE) ont été rassemblées et utilisées comme intrants lorsqu'elles étaient existantes. Les valeurs empiriques de  $K_{oe}$  étaient disponibles pour environ 9 % des substances de la CRE2. Lorsque les valeurs empiriques n'étaient pas disponibles, les valeurs prévues par les modèles EPIWIN KOWWIN et ACD (consensus concernant le LogD) (voir l'annexe I) ont été utilisées. Si la fraction massique d'une substance était ionisée à > 10 % au pH de 7,4, les valeurs LogD ont été utilisées (le LogD est le logarithme de la constante de dissociation octanol-eau), sinon la moyenne des valeurs  $K_{oe}$  des deux modèles a été utilisée. Des modèles QSAR ont été utilisés pour générer des intrants pour toutes les autres propriétés physico-chimiques, en utilisant principalement la suite de modèles EPIWIN (ARC 2018).

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le modèle RAIDAR v3.0 permet de prendre en compte le comportement des substances chimiques organiques ionogènes (PCOI). On a utilisé les coefficients de partage et les propriétés physico-chimiques des PCOI si on ne disposait pas de coefficients de partage pour les espèces chargées (p. ex., LogD au pH 7,4), p. ex., la valeur d'entrée de  $K_{co}$  pour la forme chargée d'un acide ou d'une base ( $K_{pcoi}$ ). Les données pour  $K_{co}$  et plus particulièrement  $K_{pcoi}$  étaient plutôt rares. Des valeurs QSAR spécifiques ont été utilisées dans ce cas (Karicoff 1981; Seth et al. 1999; US EPA 2011; Trapp et al. 2010; Franco et Trapp 2011). Le modèle RAIDAR ne peut accepter qu'une seule constante de

dissociation pour un PCOI et on présume donc que cette substance est soit un acide, soit une base. On simule les molécules à centres d'ionisation complexes et multiples et les zwitterions en utilisant la constante de dissociation du groupe fonctionnel ionogène le plus acide ou le plus basique. Il s'agit d'une hypothèse nécessaire simplifiant les choses, car plusieurs PCOI ont des centres d'ionisation multiples contenant à la fois des groupes acides et basiques. De plus amples renseignements sur la paramétrisation des intrants physico-chimiques dans RAIDAR v3.0 pour la CRE2 sont disponibles dans ARC (2018).

Toutes les versions du modèle RAIDAR nécessitent la saisie des demi-vies pour plusieurs milieux et biotes. Les données sur les demi-vies de dégradation pour les compartiments air, eau, sol et sédiments et les demi-vies de biotransformation chez les espèces vertébrées (c.-à-d. les poissons, les oiseaux et les mammifères) sont requises. Le modèle QSAR AOPWIN de la suite EPIWIN a été utilisé pour les demi-vies dans l'air et on les a estimées en combinant réciproquement les demi-vies du radical hydroxyle et de l'ozone dans AOPWIN. Les hypothèses par défaut pour les concentrations de radicaux ( $5 \times 10^5$  radicaux/cm<sup>3</sup> et  $7,0 \times 10^{11}$  molécules/cm<sup>3</sup>, respectivement) et une période de réaction de 24 heures ont été retenues. Les modèles prédictifs permettant d'estimer la biodégradation à partir de la structure chimique comprennent certaines valeurs QSAR<sup>17</sup> dans la suite de modèles BOWIN d'EPIWIN (US EPA 2011). Cependant, comme ces modèles n'estiment pas les demi-vies, on a employé les méthodes d'extrapolation des demi-vies utilisant les résultats de BOWIN pour l'eau (Arnot et al. 2005; ARC 2018). Les demi-vies dans le sol et les sédiments respectaient le ratio d'extrapolation de 1:2:9 à partir de l'eau (c.-à-d. eau:sol:sédiments) selon Aronson et al. (2006). Pour des raisons pratiques, les réactions de dégradation résultant de l'hydrolyse et de la photolyse n'ont pas été prises en compte, sachant que ces processus de dégradation peuvent être importants pour certaines substances chimiques. On a présumé que le compartiment sédiments dans lequel vivent des organismes est principalement de nature aérobie. Par conséquent, le modèle n'a examiné aucune dégradation anaérobie. Les demi-vies de biotransformation dans les poissons ont été obtenues à partir de divers outils QSAR, notamment la suite EPI (BCFBFWIN), le modèle *Iterative Fragment Selection* (IFS) de Brown et al. (2012) et également le modèle OPERA (Mansouri et al. 2018). Les demi-vies de biotransformation chez les mammifères ont été calculées sous forme de moyenne géométrique des demi-vies de biotransformation et d'excrétion totale pour les humains en utilisant les outils QSAR IFS (Arnot et al. 2014). On a utilisé des demi-vies présumées des mammifères pour les espèces aviaires étant donné l'absence de données sur celles-ci. Enfin, toutes les demi-vies de biotransformation ont été mises à l'échelle pour une masse d'organismes par défaut à l'aide de relations allométriques (ARC 2018).

Le modèle de bioaccumulation dans RAIDAR v3.0 est largement basé sur le modèle AQUAWEB d'Arnot et Gobas (2004). Toutefois, il est possible d'utiliser des données de partage plus importantes propres à la substance chimique pour certains tissus d'organismes, si elles sont disponibles. On peut maintenant utiliser divers coefficients de partage (protéines-eau; glucides-eau; membranes-eau; lipides de stockage-eau) pour mieux connaître la distribution des substances chimiques dans les organismes modèles cibles (ARC 2018). Dans le cas des PCOI, les données sur le partage pour les espèces neutres et les espèces chargées peuvent remplacer les valeurs pour les espèces neutres. Cependant, celles-ci n'étaient pas

---

<sup>17</sup> Les modèles dans BOWIN 1, 3, 4 et 5 ont été sélectionnés.

disponibles pour les substances de la CRE2 et, par conséquent, les coefficients de répartition dans les tissus ci-dessus pour la forme neutre des substances de la CRE2 ont été utilisés. Cette hypothèse a été jugée prudente pour les calculs ultérieurs de bioaccumulation.

Enfin, le domaine d'application du modèle a été pris en compte lors de l'interprétation de la qualité des résultats du modèle RAIDAR v3.0. Les alertes concernant la fugacité et les propriétés extrêmes ont été surveillées et prises en compte dans l'attribution d'une cote de confiance aux résultats du modèle utilisés pour les descripteurs de l'exposition, de la même manière que pour les calculs du facteur FED dans RAIDAR (voir l'annexe VI). Ces alertes surviennent lorsqu'il est possible que les données sur les propriétés physico-chimiques utilisées pour paramétrer le modèle ne soient pas de bonne qualité (valeurs extrêmes faibles et élevées) et peuvent entraîner des concentrations du bilan massique dépassant la solubilité maximale (alertes de fugacité) dans divers milieux.

### 3.5.3 Descripteurs de l'exposition

Les sections suivantes décrivent les descripteurs de l'exposition utilisés pour classer les préoccupations concernant l'exposition dans la CRE2.

- Temps de réponse
- Mobilité
- Profil d'émission
- Exposition des réseaux trophiques
- Marge d'exposition

La majorité des valeurs des descripteurs ont été générées à l'aide du modèle RAIDAR v3.0, sauf la quantité (masse) de substance chimique et le profil d'utilisation. Les annexes VIII à XI décrivent les règles logiques utilisées pour la classification de l'exposition et l'établissement d'une cote de confiance.

#### *3.5.3.1 Temps de réponse*

Les paramètres temps de réponse, temps de latence ou temps d'élimination indiquent pendant combien de temps (p. ex., en termes d'années) une substance chimique peut résider dans un ou plusieurs milieux naturels à partir du moment où ses émissions globales dans l'environnement ont cessé (p. ex., en raison d'une mesure réglementaire, de la durée de vie du produit, de la viabilité économique). Cette situation est particulièrement préoccupante pour les substances chimiques mobiles, car l'exposition dans les zones sensibles éloignées peut être différée, ce qui entraîne un risque pour les organismes bien après la mise en place de mesures réglementaires. ECCC et Santé Canada ont présenté la question du temps de réponse au Comité scientifique du PGPC à titre de sous-projet visant à améliorer l'évaluation du devenir

et de l'exposition au Canada (gouvernement du Canada 2019), les ministères ayant noté la nécessité de mieux inclure cet aspect de la persistance dans l'évaluation des substances chimiques.

Gouin et Wania (2007) ont utilisé le temps de réponse dans un modèle de distribution planétaire (GLOBOPOP) pour estimer le « temps de latence » entre le moment où les émissions d'une substance chimique commencent à diminuer dans le monde pour 96 substances chimiques hypothétiques et le début du déclin du potentiel de contamination de l'Arctique par les substances chimiques<sup>18</sup>. Les auteurs ont conclu que dans le cas du transport océanique lent de substances chimiques très persistantes vers l'Arctique, il leur faut une demi-vie de 10 ans pour que le temps de latence soit significatif pour ce qui est de l'exposition des espèces arctiques. Les auteurs concluent en outre que les concentrations de l'exposition ne feront qu'augmenter avec le temps et qu'une action réglementaire « prompte » est nécessaire pour les substances dont le temps de réponse est long. De même, Stroebe et al. (2004) ont préconisé d'utiliser la persistance globale ( $P_{gl}$ ) pour calculer le « temps d'élimination », car « la  $P_{gl}$  devrait représenter l'élimination à long terme d'une substance chimique dans l'environnement après l'arrêt des émissions et non le devenir à l'état à l'équilibre ». La persistance globale doit être calculée à l'aide d'un modèle représentant plusieurs milieux. Cette notion est souvent utilisée comme synonyme de « temps de séjour » et ne tient pas compte des pertes dues à « l'advection » (p. ex., enfouissement des sédiments, transport hors de l'environnement modèle) ni de la dilution. Sa valeur est régie par deux facteurs principaux : la quantité de substance résidant dans un milieu (basée sur le taux d'émission par défaut dans l'environnement) déterminée par les relations de fugacité et la vitesse de réaction (c.-à-d. la vitesse de dégradation) d'une substance chimique dans un milieu donné. Enfin, Wegmann et al. (2008) utilisent le concept « d'état distant temporel » comme étant une mesure du temps de réponse : « L'état distant temporel est la situation dans laquelle tous les rejets de substance chimique ont cessé, et la perte globale est contrôlée par le compartiment qui répond le plus lentement, c.-à-d. le compartiment dans lequel la demi-vie d'élimination d'une substance chimique est la plus longue ».

Ici, nous définissons la  $P_{gl}$  comme étant la somme de toutes les demi-vies propres à un milieu (en heures) pondérées en fonction de la fraction massique de la substance chimique dans un milieu (d'après Pennington 1997). La  $P_{gl}$  se calcule comme suit :

$$P_{gl} = 1 / \left( \frac{f_a}{\tau_a} + \frac{f_e}{\tau_e} + \frac{f_s}{\tau_s} + \frac{f_{séd}}{\tau_{séd}} \right)$$

---

<sup>18</sup> Un potentiel de contamination de l'Arctique (PCA) immédiat et à long terme, tel que défini dans Wania (2003), est la fraction de la quantité totale dans les milieux de surface mondiaux qui se retrouve dans l'Arctique après 1 et 10 ans d'émissions régulières avec une distribution zonale générique, respectivement.

où,

$P_{gl}$  = persistance, globale;  $f$  = fraction massique distribuée dans le milieu (%);  $\tau$  = demi-vie propre au milieu (heures ou jours);  $a$  = air,  $e$  = eau,  $s$  = sol et  $séd$  = sédiments.

Le mode de pénétration dans l'environnement (c.-à-d. l'air, l'eau, le sol) a une incidence considérable sur le bilan massique et le devenir d'une substance chimique, y compris sur le calcul de la  $P_{gl}$ . En effet, le milieu récepteur contient initialement la plus grande masse de la substance chimique et influe sur le comportement et la distribution ultérieurs de celle-ci. Webster et al. (1998) expliquent ce concept en détail. Idéalement, la modification du taux d'émission en fonction du mode connu de pénétration dans l'environnement (p. ex., 20 % dans l'eau, 75 % dans le sol, 5 % dans l'air) représenterait un devenir et un équilibre massique plus réalistes de la substance chimique dans l'environnement et donc de sa  $P_{gl}$ . Le devenir à l'échelle régionale et les concentrations dans l'environnement estimées par le modèle refléteraient ainsi le ou les modes de pénétration connus. Cependant, en général, on ne connaît pas en détail le mode d'utilisation (p. ex., l'utilisation en aval) des substances figurant sur la LIS (gouvernement du Canada 2019). Par conséquent, on estime la  $P_{gl}$  en utilisant le modèle RAIDAR v3.0 pour une « émission principalement dans l'eau » (précédemment décrite à la section 3.4.3.4), étant donné que la plupart des émissions industrielles se font dans l'eau, mais il est également probable qu'il y ait des pertes d'eau vers l'air pendant un traitement industriel utilisant de l'eau.

Le modèle RAIDAR a calculé la  $P_{gl}$  comme il est décrit ci-dessus. Tout comme Stroebe et al. (2004), le temps de réponse dans la CRE2 est également lié à la  $P_{gl}$  à des fins de comparaison relative des substances chimiques. Cette valeur est simplement calculée comme étant la  $P_{gl}$  multipliée par 5. Après une période de 5 demi-vies ou  $P_{gl}$ , compte tenu de la théorie de la décroissance du premier ordre, la fraction massique chimique restante dans tout système est d'environ 3 %. Par conséquent, le temps de réponse calculé à l'aide de cette méthode peut également être considéré comme une mesure approximative de la durée de vie totale de la substance chimique dans tout l'environnement. L'annexe VIII décrit les règles utilisées pour la classification de l'exposition en fonction de la  $P_{gl}$  et les règles d'établissement de la cote de confiance, tandis que la figure 19 ci-dessous montre la distribution relative des substances de la CRE2 en fonction des résultats de la classification de l'exposition pour le temps de réponse.

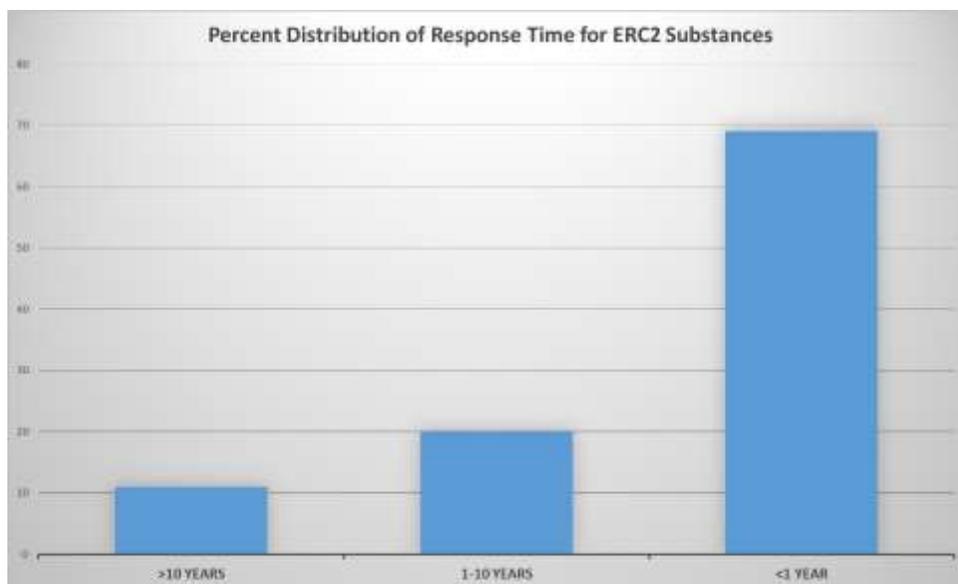


Figure 19 : Distribution en pourcentage des temps de réponse calculés pour 12 200 substances de la CRE2 selon les règles de classification de l'exposition pour le temps de réponse

EN	FR
Percent Distribution of Response Time for ERC2 Substances	Distribution en pourcentage du temps de réponse pour les substances de la CRE2
>10 YEARS	> 10 ANS
1-10 YEARS	1-10 ANS
<1 YEAR	< 1 AN

### 3.5.3.2 Mobilité

La mobilité est également un paramètre clé servant à déterminer les substances préoccupantes selon l'approche de la CRE. Au cours des dernières décennies, les données probantes sur une contamination chimique des régions éloignées de la planète, mesurée ou prévue, ont favorisé l'élaboration d'une réglementation sur la priorisation et l'évaluation des risques associés à des substances au Canada (p. ex., catégorisation des substances sur la LIS) et à l'échelle internationale (p. ex., programme POPRC, initiative du Programme des Nations Unies pour l'environnement, initiative CLRTAP de la Commission économique des Nations Unies pour l'Europe)<sup>19</sup>. Plus récemment, des organismes universitaires et réglementaires se sont longuement penchés sur l'identification de substances persistantes, mobiles et

<sup>19</sup> Comité d'étude des polluants organiques persistants du Programme des Nations Unies pour l'environnement. Convention sur la pollution atmosphérique transfrontalière à grande distance de la Commission économique des Nations Unies pour l'Europe (CEE-ONU).

toxiques (substances PM et substances PMT), comme nous l'avons vu à la section 2.4. Il existe désormais des projets dans l'Union européenne expressément axés sur les substances PMT (p. ex., le projet Horizon 2020 PMT de la Commission européenne<sup>20</sup>). Dans le contexte de l'Union européenne, la mobilité peut inclure le transport dans les eaux souterraines ainsi que le transport dans les eaux de surface et dans l'air. La CRE2 ne prend pas en compte le transport par les eaux souterraines et se concentre plutôt sur les eaux de surface et l'air. Les préoccupations relatives au transport dans les eaux souterraines sont prises en compte au cas par cas dans les évaluations du risque réalisées par le gouvernement du Canada.

La capacité d'une substance chimique à persister dans un milieu mobile comme l'air ou l'eau et à être transporté sur de grandes distances par ce milieu est un facteur clé pour déterminer l'étendue spatiale de l'exposition dans l'approche de la CRE2. Cependant, la dispersion de la substance chimique par le milieu est tout aussi importante. Comme il est décrit dans ECCC et SC (2019), on suppose souvent, dans l'évaluation des risques chimiques, que les concentrations estimées dans l'environnement reflètent des émissions à l'état d'équilibre qui ne changeront pas au fil du temps. Ainsi, elles constituent un « instantané » de l'exposition extrapolée dans le temps et dans l'espace. Dans le cas d'une substance chimique présente en permanence à proximité du point de rejet, la persistance de la substance n'est pas pertinente en grande partie en raison du court délai entre le rejet et l'exposition. Cela peut être interprété de la façon suivante : « *les concentrations, l'exposition et le risque sont constants dans le temps, mais variables dans l'espace* » (Mackay et al. 2014). Dans les cas où le temps d'exposition est long, le temps de séjour déterminé par la dégradation, l'advection (transport) et la dilution dans l'environnement devient un déterminant majeur de l'exposition, en particulier à une certaine distance de la source. Lorsque ces propriétés d'une substance chimique sont couplées à un profil toxicologique qui indique que cette substance peut provoquer des effets nocifs (en particulier des effets peu ou pas réversibles) à de très faibles concentrations d'exposition, les substances chimiques qui menacent la frontière planétaire se manifestent. L'effet des changements dans les émissions chimiques sur les concentrations en champ lointain en fonction du temps de séjour (« temps de séjour à distance ») et de la mobilité a été examiné en détail par Mackay et Reid (2008), et Reid et Mackay (2008).

La mobilité dans la CRE2 est déterminée à l'aide d'un modèle multi-milieux dans lequel la « distance de parcours caractéristique » (DPC) est calculée à l'aide du modèle RAIDAR. La DPC est un paramètre « axé sur le transport », ce qui signifie qu'aucun environnement distant particulier n'est pris en compte et que les calculs sont basés sur une distance de déplacement à partir des sources d'émissions (p. ex., en kilomètres). Elle se distingue d'un paramètre « axé sur la cible », où une région éloignée comme l'Arctique est utilisée comme environnement cible dans un modèle (p. ex., Wania 2003). La DPC est définie comme la distance à laquelle la concentration d'une substance chimique dans l'air ou dans l'eau est réduite à 37 % en raison de sa dégradation et de sa migration dans d'autres milieux (Bennett et al.

---

<sup>20</sup> <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en> / <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/horizon-2020-le-programme-de-l-union-europeenne-pour-la-recherche-et-l-innovation-46458>.

1998; Beyer et al. 2000). Cela signifie qu'un peu plus d'un tiers environ de la masse de la substance chimique se déplacera plus loin que ce qu'indique la DPC.

Le modèle RAIDAR v3.0 utilise la méthode DPC pour l'air ou l'eau, qui a été proposée initialement par Beyer et al. (2000) :

$$DPC_{\text{air}} = P_{\text{gl}} \times F_{\text{air}} \times \text{vitesse du vent}$$

$$DPC_{\text{eau}} = P_{\text{gl}} \times F_{\text{eau}} \times \text{vitesse de l'eau}$$

Où  $P_{\text{gl}}$  est la persistance globale de la substance chimique (comme nous l'avons décrit à la section précédente) et  $F$  est la fraction massique de la substance chimique dans l'air et dans l'eau, qui est déterminée selon le bilan massique calculé par le modèle RAIDAR. On peut simplifier la DPC de cette façon, car les émissions sont soit dirigées à 100 % vers l'air ( $DPC_{\text{air}}$ ), soit à 100 % vers l'eau ( $DPC_{\text{eau}}$ ) en utilisant deux scénarios de modélisation séparés (équation 9 dans Beyer et al. 2000). Les vitesses par défaut du vent et de l'eau utilisées pour les estimations des DPC ont été fixées à 14,4 et 0,072 km/h, respectivement. Les valeurs DPC dans la CRE2 ont été calculées séparément pour l'eau, sur la base d'un taux d'émission de 100 % dans l'eau et dans l'air. L'annexe IX décrit les règles de classification de l'exposition et d'établissement des cotes de confiance pour la mobilité chimique dans l'eau et dans l'air. La figure 20 ci-dessous illustre la distribution relative des DPC dans l'eau et l'air selon les règles de classification de l'exposition décrites à l'annexe IX, et montre que très peu de substances chimiques dans la CRE2 ont une distance de parcours < 5 kilomètres (< 1 %).

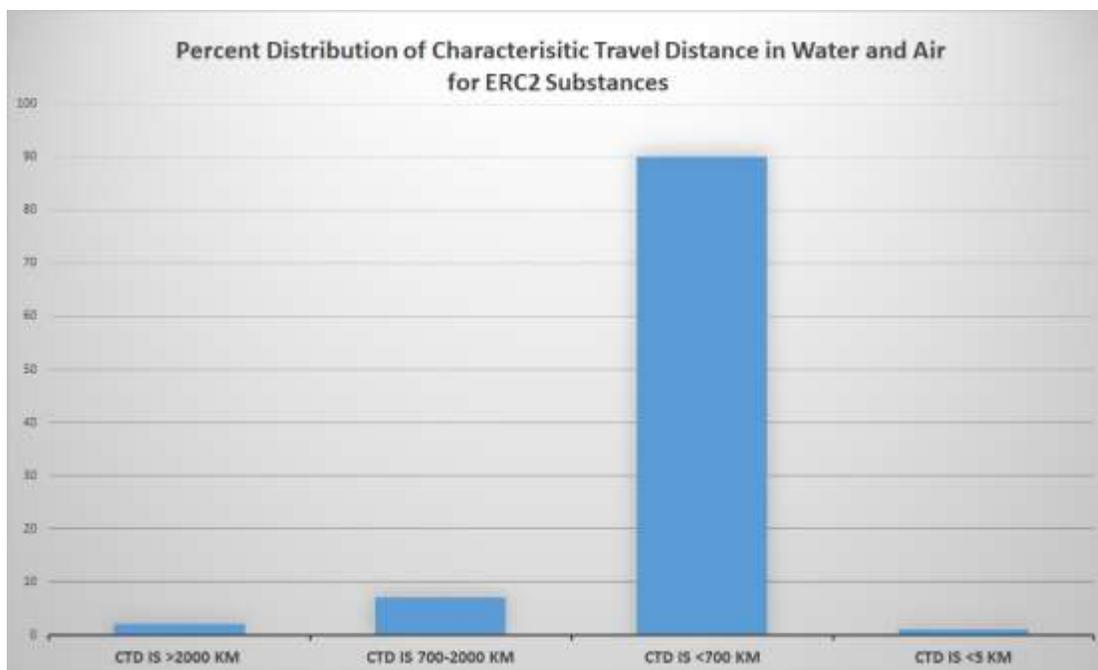


Figure 20 : Distribution de la distance de parcours caractéristique (DPC) dans l'eau et dans l'air calculée pour 12 200 substances de la CRE2

EN	FR
Percent Distribution of Characteristic Travel Distance in Water and Air for ERC2 Substances	Distribution en pourcentage de la distance de parcours caractéristique dans l'eau et dans l'air pour les substances de la CRE2
CTD IS >2000 KM	DPC > 2 000 km
CTD IS 700-2000 KM	DPC = 700-2 000 km
CTD IS <700 KM	DPC < 700 km
CTD IS <5 KM	DPC < 5 km

### 3.5.3.3 Profil d'émission

Outre la persistance, la quantité (masse) de substance chimique pénétrant dans l'environnement à un moment donné, le taux auquel elle pénètre (taux d'émission) dans le milieu et son mode de pénétration sont des paramètres essentiels pour déterminer la probabilité de contact des organismes avec un contaminant dans l'environnement. Ce sont les principaux éléments pris en compte par la CRE2 dans le descripteur « profil d'émission », la classification de l'exposition et les règles établissant la cote de confiance, lesquels sont décrits à l'annexe X.

La quantité de substances chimiques est déterminée à partir des données sur le tonnage annuel (kilotonnes par an) déclaré lors des enquêtes sur les importations et la fabrication de la substance pure (et non la quantité contenue dans des produits ou des articles) au Canada. Cependant, ~ 97 % des

substances de la CRE2 n'ont pas fait l'objet d'une enquête sur le tonnage annuel depuis 1986, car l'évaluation de ces substances n'avait pas été jugée prioritaire lors de la catégorisation de la LIS entre 1999 et 2006. Par conséquent, à moins que des données plus récentes n'aient été disponibles, la quantité de substances chimiques dans la CRE2 a été estimée par extrapolation à partir des données de tonnage de la LIS de 1986. Un facteur d'échelle a été établi sur la base d'une comparaison des tonnages plus récents obtenus par les enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE<sup>21</sup> pour ~ 1 700 substances de la LIS avec le tonnage annuel moyen correspondant déclaré en 1986. On a également tenté d'extrapoler les données sur le tonnage provenant des enquêtes REACH et TSCA plus récentes en utilisant les données démographiques. Toutefois, on a constaté un faible recoupement des n<sup>os</sup> CAS entre les inventaires, et aucune corrélation avec la densité démographique n'était apparente pour les substances qui présentaient un recoupement.

Il est reconnu que les estimations extrapolées pour la quantité de substances chimiques constituent peut-être le descripteur le plus incertain dans la CRE2. En fait, un grand nombre de substances visées par la CRE2 peuvent ne plus être commercialisées au Canada. Selon les renseignements recueillis lors des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE de 2012 à 2017, le pourcentage de substances non commercialisées peut atteindre les 40 %. En outre, la confiance à l'égard des quantités de substances chimiques déclarées à ECCC il y a plusieurs années se rapporte à un instantané dans le temps et on peut également affirmer que l'incertitude est élevée en raison des tendances temporelles. Une analyse probabiliste de l'incertitude permettrait de mieux évaluer le degré d'incertitude à l'égard de ces données. Toutefois, aux fins de la priorisation des substances à l'aide de la CRE2, la cote de confiance attribuée aux données sur les tonnages reflète cette incertitude.

On sait peu de choses sur les taux d'émission (p. ex., kg/h) pour les substances de la CRE2. Aux fins de comparaisons relatives des substances chimiques entre elles, 100 % de la quantité de substances chimiques (kt/an) est émise dans l'environnement régional (c.-à-d. que la substance est distribuée de manière homogène sur 100 000 kilomètres carrés), comme le décrit le modèle RAIDAR. Il s'agit d'un profil d'émission prudent à l'échelle régionale, car on suppose qu'il n'y a pas de perte de masse chimique totale pendant l'utilisation de la substance (p. ex., sa formulation dans les produits) ou son élimination par les systèmes de traitement des eaux usées avant de pénétrer dans les eaux de surface. Ce taux d'émission et ce mode de pénétration décrivent le mieux les émissions dans l'environnement à partir des profils d'utilisation selon lesquels les substances chimiques sont rejetées de manière très dispersive (p. ex., par les ménages ou par plusieurs stations de traitement des eaux usées), ou les rejets de substances chimiques mobiles à longue durée de vie qui atteignent des concentrations stables à l'échelle régionale à partir d'un nombre restreint de sources ponctuelles d'émission. Les profils d'émissions par des sources ponctuelles locales ne sont pas directement inclus dans les profils d'émission dans la CRE2. Cependant, le descripteur « marge d'exposition » décrit à la section 3.5.3.5 a été défini pour tenir compte de cette différence d'échelle dans le profil d'émission.

Le mode de pénétration dans l'environnement (c.-à-d. l'air, l'eau, le sol) a une incidence considérable sur le bilan massique et le devenir d'une substance chimique, car le milieu récepteur contient

---

<sup>21</sup> Enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE : 2012, 2014, 2015, 2017.

initialement la plus grande quantité de la substance chimique et influe sur sa répartition et son comportement ultérieurs. Webster et al. (1998) expliquent ce concept en détail. Idéalement, la distribution des émissions en fonction du mode connu de pénétration dans l'environnement (p. ex., 20 % dans l'eau, 75 % dans le sol, 5 % dans l'air) représenterait un devenir et un bilan massique plus réalistes de la substance chimique dans l'environnement. Le devenir à l'échelle régionale et les concentrations environnementales estimées par le modèle RAIDAR devraient idéalement refléter le ou les modes de pénétration connus. Cependant, on ne dispose généralement pas d'une connaissance détaillée du profil d'utilisation (p. ex., l'utilisation en aval) des substances figurant sur la LIS au Canada. À l'exception de la DPC dans l'air, le mode de pénétration utilisé pour le calcul de tous les descripteurs de l'exposition et des concentrations de résidus dans les tissus à l'aide du modèle RAIDAR a donc été « principalement par l'eau » et le sol. L'expression « principalement par l'eau » désigne l'ajustement de la masse de substance chimique émise dans l'eau par rapport aux pertes dans l'air pendant le traitement chimique et le rejet vers les systèmes de traitement des eaux usées en utilisant le coefficient de partage air-eau ( $K_{ae}$ ). Les simulations du bilan massique dans le sol ont été réalisées en utilisant 100 % de la masse de substance chimique émise sur le sol. La figure 21 montre la distribution relative des données sur les quantités de substances chimiques, basée en grande partie sur les valeurs extrapolées à partir des données sur les quantités de la LIS de 1986.

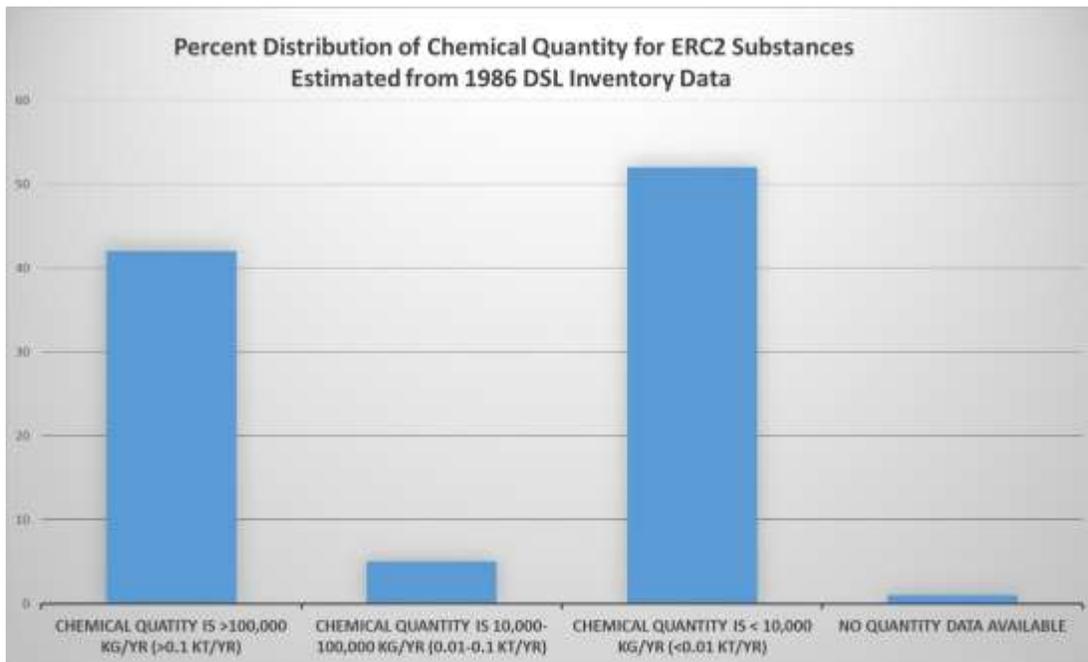


Figure 21 : Distribution des quantités de substances chimiques (kt/an) pour ~12 200 substances de la CRE2, d'après les données sur les quantités extrapolées à partir de la LIS de 1986

EN	FR
Percent Distribution of Chemical Quantity for ERC2 Substances	Distribution en pourcentage des quantités de substances chimiques dans la CRE2, estimées d'après les

Estimated from 1986 DSL Inventory Data	données répertoriées dans la LIS de 1986
CHEMICAL QUANTITY IS >100,000 KG/YR (>0.1 KT/YR)	QUANTITÉ DE SUBSTANCES CHIMIQUES > 100 000 KG/AN (> 0,1 KT/AN)
CHEMICAL QUANTITY IS 10,000-100,000 KG/YR (0.01-0.1 KT/YR)	QUANTITÉ DE SUBSTANCES CHIMIQUES ENTRE 10 000 ET 100 000 KG/AN (0,01-0,1 KT/AN)
CHEMICAL QUANTITY IS <10,000 KG/YR (<0.01 KT/YR)	QUANTITÉ DE SUBSTANCES CHIMIQUES < 10 000 KG/AN (< 0,01 KT/AN)
NO QUANTITY DATA AVAILABLE	AUCUNE DONNÉE DISPONIBLE SUR LES QUANTITÉS

Pour ce qui est du profil d'émission, la classification de l'exposition repose sur la quantité de substances chimiques et la  $P_{gl}$  dans l'eau ou le sol, en fonction du mode de pénétration dans l'environnement. La  $P_{gl}$  sert à pondérer la quantité de substances chimiques de sorte que les substances chimiques à fort volume qui sont rapidement dégradées dans l'environnement (p. ex., les acides et les alcools à chaîne courte, les hydrocarbures aliphatiques) ne seront pas classées comme hautement préoccupantes sur la base de leur seule quantité, tandis que les substances présentes en faible quantité, mais ayant une  $P_{gl}$  élevée, seront jugées plus préoccupantes. Cette combinaison de variables a également été utilisée dans la CRE1 (ECCC 2016) pour les mêmes raisons.

#### 3.5.3.4 Exposition du réseau trophique

On détermine l'exposition du réseau trophique en intégrant les propriétés de persistance et de bioaccumulation à l'aide de l'environnement du modèle RAIDAR. Ce descripteur estime le degré d'exposition des espèces vulnérables dans le réseau trophique par contact direct et par transfert des contaminants présents dans le réseau trophique. À cette fin, on emploie le facteur d'évaluation de l'exposition (FEE) de RAIDAR, qui est la concentration chez les espèces sensibles dans le réseau trophique calculée sous forme de valeur par défaut ou de taux d'émission unitaire pour l'environnement par défaut du modèle (p. ex., 1 kg/h). En d'autres termes, le FEE « *quantifie la capacité de l'environnement à 'diriger' la substance chimique en question vers l'organisme le plus vulnérable dans l'environnement et le réseau trophique définis* » (ARC 2018). Les FEE les plus élevés indiquent les espèces qui sont le plus vulnérables à la contamination, mais pas nécessairement vulnérables aux effets toxiques. Par conséquent, le FEE est similaire au FED de RAIDAR, mais sans la composante toxicité.

Le FEE a été inclus en tant que descripteur général de l'exposition du réseau trophique en plus du FED afin de relier les effets évidents des profils de danger dans la CRE2 qui ne sont pas pris en compte par la concentration avec effets internes (CEI) utilisée pour calculer le FED. Les modèles combinés de devenir et de bioaccumulation dans RAIDAR permettent de calculer le FEE pour chaque substance chimique et

pour chaque espèce représentative dans le modèle. Les règles de classification et d'établissement des cotes de confiance pour ce descripteur sont décrites plus en détail à l'annexe XI. La figure 22 illustre la distribution du facteur FEE de RAIDAR pour les substances de la CRE2 en utilisant les règles décrites à l'annexe XI et montre généralement que les substances figurant sur la LIS selon la CRE2 et qui n'ont pas été catégorisées comme substances PB en 2006 sont moins préoccupantes pour ce qui est de l'exposition du réseau trophique.

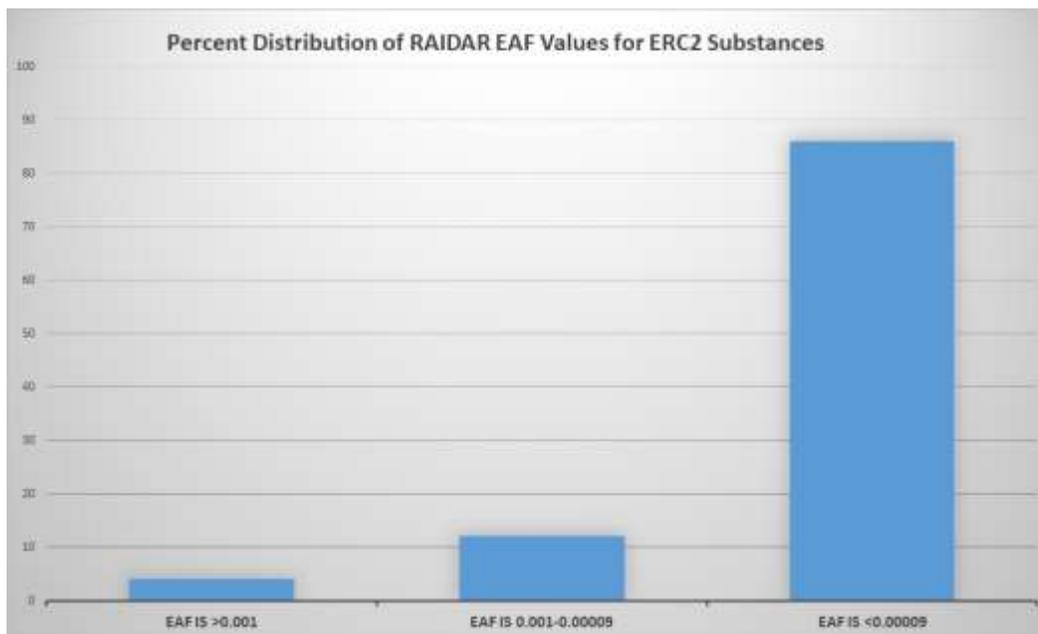


Figure 22 : Distribution en pourcentage des facteurs FEE de RAIDAR pour les 12 200 substances de la CRE2

EN	FR
Percent Distribution of RAIDAR EAF Values for ERC2 Substances	Distribution en pourcentage des valeurs FEE de RAIDAR pour les substances de la CRE2
EAF IS >0.001	FEE > 0,001
EAF IS 0.001-0.00009	FEE = 0,001 à 0,00009
EAF IS <0.00009	FEE < 0,00009

### 3.5.3.5 Marge d'exposition

La marge d'exposition (ME) est un concept couramment utilisé dans l'évaluation des risques pour la santé humaine. Elle désigne la différence entre une dose critique, p. ex., une concentration estimée sans effet (CESE), et la concentration environnementale mesurée (CEM) ou la concentration environnementale estimée (CEE) à laquelle les récepteurs sont exposés dans l'environnement. Il s'agit essentiellement d'un quotient de risque et, dans le modèle RAIDAR, il est connu sous le nom de *risk*

*assessment factor* (RAF, ou facteur d'évaluation du risque, FER). Dans la CRE2, on calcule la ME comme étant le rapport du taux d'émission critique,  $E_c$  (kt/an), sur le taux d'émission réel,  $E_r$  (kt/an), estimé par ECCC à l'aide des données de la LIS de 1986. La valeur  $E_c$  est le taux d'émission (dans l'eau ou le sol) qui entraîne une concentration dépassant la CEI basée sur le mode d'action dans le modèle régional du devenir et du réseau trophique dans RAIDAR. On calcule la valeur  $E_c$  en utilisant le taux unitaire d'émissions par défaut  $E_u$  (1 kg/h) dans le modèle RAIDAR, comme nous l'avons décrit précédemment, et on calcule cette valeur pour les espèces les plus vulnérables dans le réseau trophique, en milieu aquatique ou terrestre.

Pour la ME, les calculs utilisant le taux  $E_c$  étaient basés sur l'émission des substances dans l'eau. La ME est utilisée comme mécanisme de « vérification » du faible potentiel d'exposition induit par les résultats peu préoccupants selon les autres descripteurs de l'exposition. Il est important de noter que le mécanisme de vérification peut capturer des substances présentes en faible quantité, mais qui ne sont pas très mobiles ou persistantes, et qui sont toutefois relativement préoccupants dans les réseaux trophiques aquatiques. On calcule la ME par une simulation du devenir dans l'environnement à l'échelle régionale. Cette valeur peut donc ne pas refléter les préoccupations à l'échelle locale. Une ME inférieure à 1 000 est utilisée pour signaler les substances qui peuvent être ainsi préoccupantes.

Au cours du développement de la CRE1 (ECCC 2016), ECCC a comparé les résultats de la classification des risques à l'aide de l'approche de la CRE qui, tout comme la CRE2, utilise le modèle RAIDAR à l'échelle régionale, et une « vérification à l'échelle locale » à l'aide de l'approche classique CESE/CEE. La comparaison a montré un degré élevé (> 90 %) de corrélation entre les deux approches pour ce qui est de déterminer les catégories de risques fortement et faiblement préoccupantes. La vérification à l'échelle locale utilisée dans la CRE1 a donc été intégrée au descripteur « marge d'exposition » de la CRE2. On doit de nouveau souligner que les valeurs ME (ou les quotients CESE/CEE s'ils sont utilisés) dépendent à ~ 99 % des quantités de substances chimiques extrapolées et restent donc un descripteur incertain dans la CRE2. Les cotes de confiance reflètent l'incertitude associée aux données sur la quantité de substances chimiques (annexe X) et aux alertes de fugacité ou de propriétés extrêmes d'après le modèle RAIDAR (p. ex., annexe IX). À l'heure actuelle, ~ 6 % des substances de la CRE2 ont été signalées comme étant préoccupantes d'après leur valeur ME. Les mises à jour des quantités de substances chimiques d'après les enquêtes menées pour les substances chimiques visées par la CRE2 contribueront à réduire cette incertitude.

Les ratios bioactivité-exposition (RBE) peuvent également être utilisés comme autre méthode pour déterminer la ME sur la base des données de bioactivité *in vitro*. Les RBE expriment le ratio entre une concentration avec effets internes (CEI) estimée (mg/kg ou mmol/kg) et les concentrations médianes de bioactivité (AC50 mg/L ou mmol/L), dont les valeurs sont souvent tirées du programme TOXCAST/TOX21 de l'EPA (Becker et al. 2015). Il est souvent nécessaire de procéder à une modélisation toxicocinétique pour effectuer cette extrapolation afin d'obtenir des concentrations pour le corps entier. On compare ensuite la CEI aux résidus tissulaires internes pour le corps entier (mg/kg ou mmol/kg), valeur également estimée par modélisation toxicocinétique, sur la base des concentrations d'exposition prévues dans l'environnement. Le ratio de ces deux valeurs internes devient alors la marge d'exposition ou le RBE.

ECCC s'est efforcé d'élaborer différentes approches pour calculer les RBE chez les poissons selon des méthodes de modélisation basées sur la fugacité (Mackay 2001; Arnot et Gobas 2004) et sur la pharmacocinétique physiologique (Rowland et al. 2017; Stadnicka-Michalak et Schirmer 2019). Actuellement, il est toutefois difficile d'estimer à court terme les RBE pour les poissons pour les quelque 12 200 substances organiques dans la CRE2. Par conséquent, les RBE des poissons ne sont actuellement pas utilisés pour la détermination des ME dans la CRE2, mais ils seront inclus dès qu'ils seront disponibles dans les futures mises à jour de la CRE2 et ils seront appliqués de manière similaire aux ME calculées à l'aide du scénario de réseau trophique dans RAIDAR.

### 3.5.3.6 Profil d'utilisation des substances chimiques

Les renseignements sur les utilisations connues et prévues des substances visées par la CRE2 proviennent de trois sources principales :

- La base de données sur les produits de consommation EXPOCAST de l'EPA (CPDat) (Dionisio et al. 2018)
- La modélisation des relations QSAR (QSUR) dans EXPOCAST de l'EPA (Isaacs et al. 2016)
- Le relevé manuel, par ECCC, des profils d'utilisation de certaines substances figurant sur la LIS

Les renseignements sur les profils d'utilisation ne sont pas utilisés dans la CRE2 pour classer le degré de préoccupation à l'égard de l'exposition. On les utilise comme données complémentaires lors de la formation de groupes de substances chimiques en fonction de leur utilisation fonctionnelle (p. ex., les colorants, les antioxydants, les parfums). Le profil d'utilisation est également utile pour connaître le profil d'émission prévu. Par exemple, on peut s'attendre à ce que les utilisations en aval entraînent un rejet plus dispersif dans l'environnement que les substances chimiques utilisées comme intermédiaires dans la formulation de produit ou comme réactifs de laboratoire. Des données sur le profil d'utilisation provenant d'une ou plusieurs sources étaient disponibles pour près des deux tiers des quelque 12 200 substances visées par la CRE2. Les données sur les utilisations harmonisées et établies ainsi que les utilisations prévues ont été recueillies et produites pour ECCC par des scientifiques d'EXPOCAST et également par ECCC (tableau 1). Il y avait un recoupement considérable des données sur les profils d'utilisation entre les diverses sources de données existantes, ce qui reflète probablement le peu de données publiquement accessibles sur les profils d'utilisation.

**Tableau 1 : Pourcentage des substances de la CRE2 associées à des données sur le profil d'utilisation, par source de données**

Source de données sur le profil d'utilisation des substances chimiques	Proportion de substances dans la CRE2 (%)
EXPOCAST – données harmonisées	37
EXPOCAST – données traitées	37
EXPOCAST – données prévues (QSUR)	44
ECCC – recherche dans la littérature	40

Abréviations : QSUR = Structure-Use Relationship; ECCC = Environnement et Changement climatique Canada.

## 4. Établissement des cotes de classification et de confiance

Les règles d'établissement des cotes de classification et de confiance pour les descripteurs de danger et d'exposition sont décrites aux annexes III à XI. Les sections suivantes décrivent la procédure utilisée pour déterminer les cotes de classification *finale* et de confiance *totales*. Il convient de mentionner que l'approche utilisée dans la CRE2 pour établir ces cotes est basée sur une valeur numérique, dont la grandeur a été établie en fonction des connaissances empiriques existantes (p. ex., échelles de puissance, distances de parcours), lorsque cela était possible. Certaines cotes de classification et toutes les cotes de confiance ont toutefois nécessité un jugement expert. Ce jugement était guidé par le contexte de l'établissement des priorités au Canada, conformément aux principes du poids de la preuve décrits à la section 2.2. Les principes et éléments de l'OCDE concernant l'établissement d'un poids de la preuve pour l'évaluation des substances chimiques (OCDE 2019) énoncent ce qui suit :

*« ... des cotes numériques peuvent être utilisées pour pondérer les sources de données, mais ' ces cotes sont numériques, et non quantitatives '. Ainsi, un système numérique ne présente aucun avantage. En fait, le système des cotes peut sembler plus ' rigoureux ' qu'il n'y paraît (Suter et Cormier 2011). »*

et :

*« Pour déterminer une cote, on se fonde sur le jugement et le contexte. Par conséquent, aucune règle ou critère absolu n'est fourni ici pour juger du niveau de fiabilité et de pertinence. Chaque organisation doit donc élaborer ses propres règles et ses propres critères. »* [traduction]

Par conséquent, la CRE2 a établi un système d'établissement des cotes qui fournit des valeurs numériques traduites en catégories (p. ex., très élevée, élevée, modérée, faible, très faible) à des fins d'interprétation dans un contexte réglementaire. L'établissement des cotes est décrit en détail ci-dessous et dans les annexes connexes, aux fins de transparence, lequel est l'un des principes les plus importants du poids de la preuve (OCDE 2019).

### 4.1 Danger

La classification du danger repose en grande partie sur la puissance d'une substance compte tenu des interactions décrites dans les sections précédentes, des règles décrites aux annexes III à VII, et de l'espace de danger défini dans la CRE2 (section 3.4.1). La figure 23 illustre le flux de travail logique pour la classification du danger et l'établissement des cotes de confiance. Les cotes de classification peuvent aller de 3 à 1, et correspondent aux classes suivantes de danger :

- Cote d'exposition de danger 3 : indique un niveau préoccupant élevé
- Cote d'exposition de danger 2 : indique un niveau préoccupant modéré
- Cote d'exposition de danger 1 : indique un niveau préoccupant faible

Les cotes de classification sont générées pour chaque descripteur de danger (figure 23), sauf pour la toxicité cumulative qui ne peut pas être classée pour le moment (voir la section 3.4.3.5). Des descripteurs de danger identiques sont utilisés pour déterminer tous les niveaux de classification du danger. Ce processus aboutit à des *classifications du danger pour les différents descripteurs* selon les règles des annexes III à VII. Des cotes différentes ou communes de classification pour un descripteur peuvent être obtenues en fonction du type d'interaction dangereuse que la substance chimique peut avoir et de la force de cette interaction. Pour qu'une cote de classe 3 (élevé) ou de classe 2 (modéré) soit attribuée à un descripteur, il suffit qu'un ensemble de règles du descripteur de danger (c.-à-d. « n'importe lequel » dans la figure 23) soit respecté, sinon la classe 1 de danger (faible) est attribuée par défaut. De même, *les cotes de confiance au niveau des descripteurs* (tableau 2) sont calculées pour chaque descripteur de danger selon les règles de confiance également décrites aux annexes III à VII. Tous les descripteurs de danger sont considérés comme ayant la même importance pour l'établissement des priorités.

La classification finale du danger est basée sur la cote la plus élevée pour un ou plusieurs descripteurs de danger, comme il est indiqué ci-dessus et illustré à la figure 23 (cote finale de danger). Une *cote de confiance totale à l'égard du danger* est calculée pour chaque classification finale du danger d'après la somme de chaque cote de confiance de descripteur lorsque la classification des descripteurs est en accord avec la classification finale du danger (tableau 2). Par exemple, si la classification finale du danger est déclenchée seulement par un résultat de classe 3 pour les interactions médiées par des récepteurs, la cote de confiance totale à l'égard du danger est basée seulement sur la cote de confiance pour les interactions médiées par des récepteurs. À l'inverse, si tous les descripteurs donnent des résultats de classe 3, la cote totale de confiance est basée sur la somme de toutes les cotes individuelles des descripteurs de danger. Des cotes de confiance plus faibles peuvent résulter du manque de consensus entre les résultats de la classification des descripteurs de danger, ainsi que de lacunes importantes dans les données. L'absence de consensus entre les descripteurs représente environ 22 % des cotes de confiance faibles, alors que le manque de données représente environ 88 % des cotes de confiance faibles (principalement les données *in vivo*). Enfin, les résultats de la classification du danger sont utilisés avec les résultats de la classification de l'exposition pour établir la matrice de classification du risque (section 4.3). Les cotes totales de confiance à l'égard du danger sont ajoutées aux cotes de confiance à l'égard de l'exposition pour produire une cote de confiance finale à l'égard du risque.

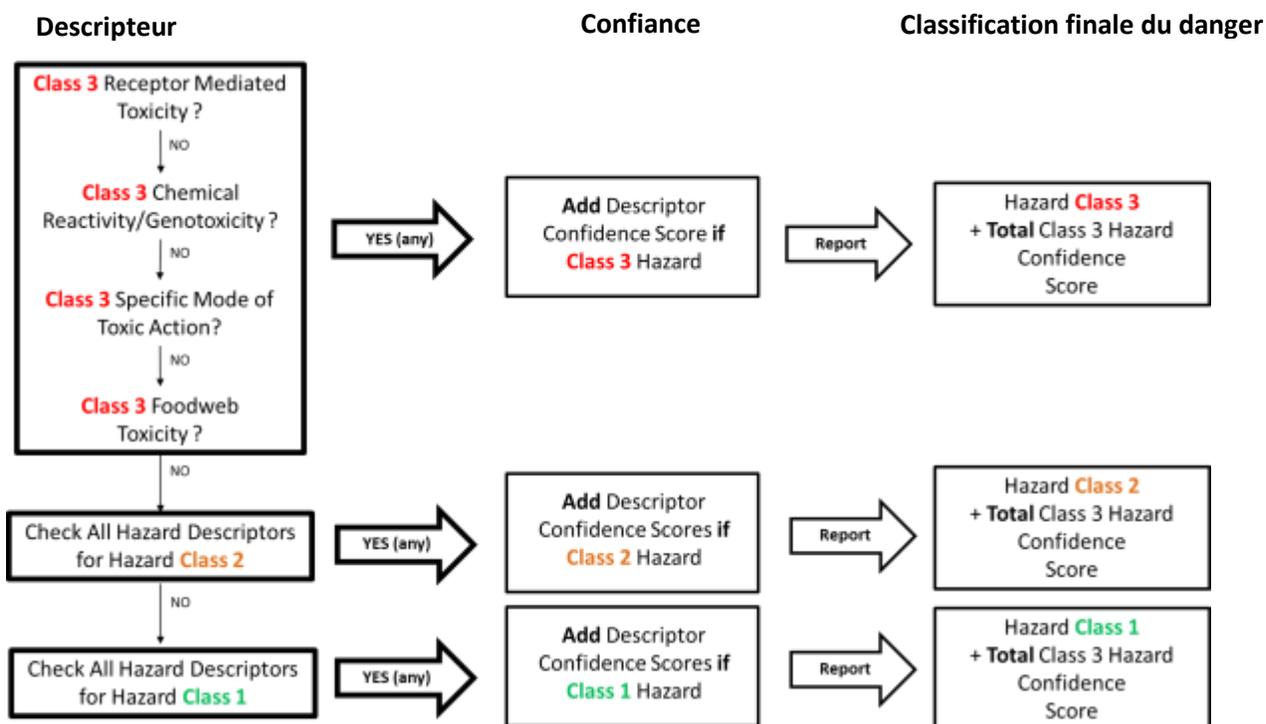


Figure 23 : Flux de travail logique pour déterminer toutes les classifications de danger et les cotes de confiance à l'égard du danger

EN	FR
Class 3 Receptor Mediated Toxicity?	Classe 3 Toxicité médiée par des récepteurs?
NO	NON
Class 3 Chemical Reactivity/Genotoxicity?	Classe 3 Réactivité chimique/génotoxicité?
NO	NON
Class 3 Specific Mode of Toxic Action?	Classe 3 Mode d'action toxique spécifique?
NO	NON
Class 3 Foodweb Toxicity?	Classe 3 Toxicité pour le réseau trophique?
NO	NON
YES (any)	OUI (n'importe lequel)
Add Descriptor Confidence score if Class 3 Hazard	Ajouter la cote de confiance du descripteur si c'est un danger de classe 3
Report	Report
Hazard Class 3 + Total Class 3 Hazard Confidence Score	Danger de classe 3 + cote de confiance totale pour un danger de classe 3

Check All Hazard Descriptors for Hazard <b>Class 2</b>	Vérifier tous les descripteurs de danger pour déterminer les dangers de <b>classe 2</b>
YES (any)	OUI (n'importe lequel)
<b>Add</b> Descriptor Confidence Scores if <b>Class 2</b> Hazard	<b>Ajouter</b> la cote de confiance du descripteur <b>si</b> c'est un danger de <b>classe 2</b>
Report	Report
Hazard <b>Class 2</b> + <b>Total</b> Class 3 Hazard Confidence Score	Danger de <b>classe 2</b> + cote de confiance <b>totale</b> pour un danger de classe 3
NO	NON
Check All Hazard Descriptors for Hazard <b>Class 1</b>	Vérifier tous les descripteurs de danger pour déterminer les dangers de <b>classe 1</b>
YES (any)	OUI (n'importe lequel)
<b>Add</b> Descriptor Confidence Scores if <b>Class 1</b> Hazard	<b>Ajouter</b> la cote de confiance du descripteur <b>si</b> c'est un danger de <b>classe 1</b>
Report	Report
Hazard <b>Class 1</b> + <b>Total</b> Class 3 Hazard Confidence Score	Danger de <b>classe 1</b> + cote de confiance <b>totale</b> pour un danger de classe 3

**Tableau 2 : Attribution des cotes de confiance aux descripteurs de danger**

Descripteur	Cote de confiance maximale du descripteur
Toxicité médiée par des récepteurs	88
Réactivité chimique/génotoxicité	93
Mode d'action toxique	15
Toxicité pour le réseau trophique	10
Toxicité cumulative	0 (non incluse dans la cote de confiance totale pour le danger)

La pondération des cotes de confiance des descripteurs a été établie selon l'origine et le type de données et leur abondance. Cela a un impact sur la pondération des cotes de confiance attribuées à chaque descripteur dans le tableau 2. Par exemple, pour la réactivité chimique/génotoxicité, on utilise cinq types de données (*in silico*, *in chemico*, *in vitro*, et données *in vivo* pour les mammifères et les espèces aquatiques), de nombreuses sources de données étant utilisées pour paramétrer chaque type de données. Par conséquent, un plus grand consensus de classification entre toutes les sources de données doit se traduire par des cotes de confiance plus élevées pour les descripteurs. En revanche, en ce qui concerne la toxicité pour le réseau trophique, comme une seule source de données *in silico* est utilisée pour obtenir les cotes de classification, elle est donc considérée comme une source de données unique, sans consensus possible pour le descripteur. Les descripteurs « toxicité médiée par des

récepteurs » et « réactivité chimique/génotoxicité » attribuent une cote de confiance selon la hiérarchie des données décrite à la section 3.4.2. Pour éviter d’attribuer un faible niveau de confiance aux données *in vivo* utilisées comme seule source de données pour la classification du danger, en raison de l’absence de consensus ou de lacunes dans les données, une cote de confiance par défaut de 26 est attribuée lorsque des données multiples sont disponibles ou de 21 lorsque seulement des valeurs uniques sont disponibles. Ces valeurs ont été choisies pour garantir un niveau de confiance modéré ou mieux lorsque la cote de confiance totale à l’égard du danger est additionnée et que seules les données *in vivo* sont utilisées pour classer le danger (c.-à-d. en raison de l’absence de consensus avec d’autres données). Dans de tels cas, les relations plausibles de causalité mécaniste sont « non confirmées » et présentées comme telles dans les résultats finaux avec toutes les autres interactions cibles plausibles (annexe XII).

Une cote de confiance totale maximale de 206 pour le danger peut être obtenue selon le schéma de pondération des cotes de confiance du tableau 2. Le tableau 3 montre comment la plage des cotes de confiance est divisée pour attribuer une classe de confiance. Les seuils des catégories ont été attribués sur la base de l’examen de la distribution relative des substances dans chaque catégorie et en tenant compte de la cote de confiance maximale possible de 206.

**Tableau 3 : Attribution par catégorie des cotes totales de confiance à l’égard du danger**

Cote de confiance à l’égard du danger	Classe de confiance
1-10	Très faible
11-25	Faible
26-60	Modérée
61-100	Élevée
> 100	Très élevée

## 4.2 Exposition

La classification de l’exposition est effectuée d’une manière très similaire à celle qui est décrite ci-dessus pour le danger. La classification de l’exposition est déterminée par la probabilité de contact de l’organisme avec un contaminant sur une échelle spatiale et temporelle d’exposition variable selon les règles de classification décrites aux annexes VIII à XI et en tenant compte de l’espace d’exposition défini pour la CRE2 (section 3.4.2). La figure 24 illustre le flux de travail logique pour la classification de l’exposition et l’établissement de la cote de confiance. Les cotes de classification peuvent aller de 3 à 1, indiquant le degré suivant de préoccupation à l’égard de l’exposition :

- Cote d’exposition de classe 3 : indique un niveau préoccupant élevé
- Cote d’exposition de classe 2 : indique un niveau préoccupant modéré
- Cote d’exposition de classe 1 : indique un niveau préoccupant faible

Les cotes de classification sont générées pour chaque descripteur de l'exposition (figure 24), à l'exception de la marge d'exposition qui est utilisée comme mécanisme de vérification d'une exposition préoccupante faible d'après d'autres descripteurs de l'exposition. Ce mécanisme permet de classer l'exposition *au niveau des descripteurs* selon les règles des annexes VIII à XI. Il peut en résulter des cotes de classification au niveau des descripteurs différentes ou communes, en fonction des différents profils d'émissions et de devenir dans l'environnement. Un descripteur de classe 3 (niveau élevé) ou de classe 2 (niveau modéré) ne nécessite pas plus qu'un ensemble de règles de descripteurs de l'exposition (c.-à-d. « n'importe lequel » dans la figure 24) pour être satisfait, sinon la classification de l'exposition est par défaut de niveau 1 (faible). De même, les cotes de confiance au niveau des descripteurs sont calculées pour chaque descripteur de l'exposition selon les règles de confiance également décrites aux annexes VIII à XI.

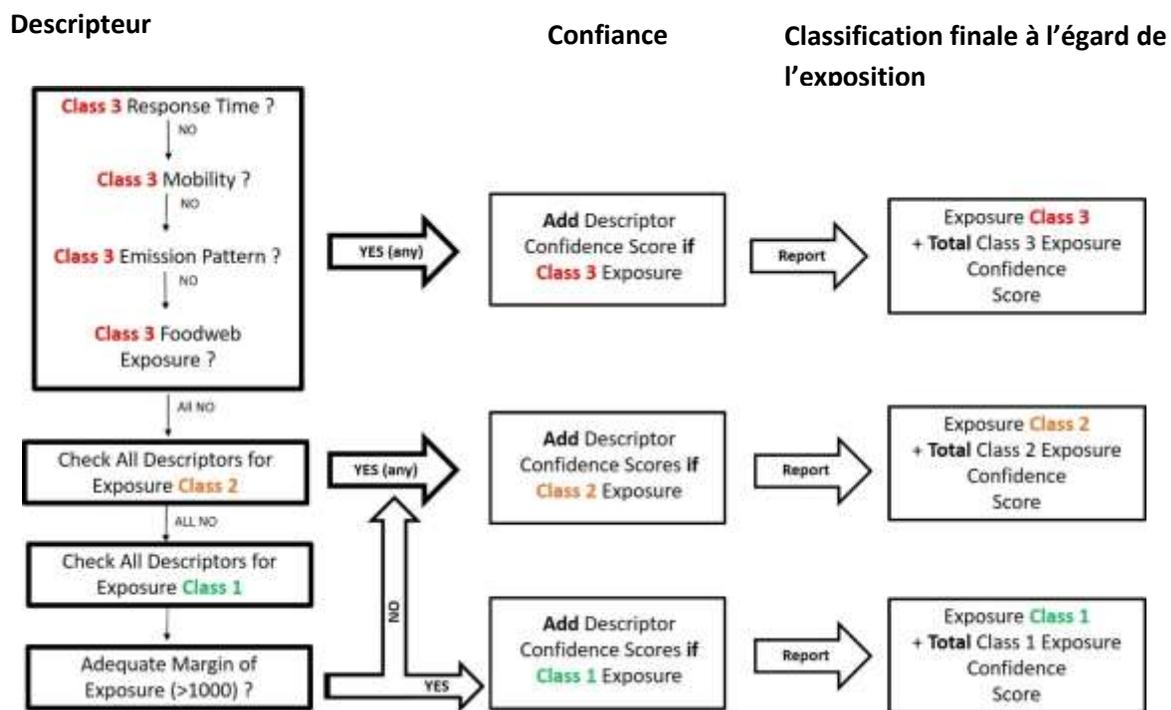


Figure 24 : Flux de travail logique pour déterminer toutes les classes d'exposition et les cotes de confiance à l'égard de l'exposition

EN	FR
Class 3 Response Time?	Classe 3 Temps de réponse?
NO	NON
Class 3 Mobility?	Classe 3 Mobilité?
NO	NON
Class 3 Emission Pattern?	Classe 3 Profil d'émission?
NO	NON
Class 3 Foodweb Exposure?	Classe 3 Exposition du réseau trophique?
ALL NO	NON POUR TOUS

YES (any)	OUI (pour n'importe lequel)
<b>Add</b> Descriptor Confidence score if <b>Class 3</b> Exposure	<b>Ajouter</b> la cote de confiance du descripteur <b>s'il</b> y a exposition de <b>classe 3</b>
Report	Report
Exposure <b>Class 3</b> + <b>Total</b> Class 3 Exposure Confidence Score	Exposition de <b>classe 3</b> + cote de confiance <b>totale</b> pour l'exposition de classe 3
Check All Descriptors for Exposure <b>Class 2</b>	Vérifier tous les descripteurs pour l'exposition <b>Classe 2</b>
YES (any)	OUI (n'importe lequel)
<b>Add</b> Descriptor Confidence Scores if <b>Class 2</b> Exposure	<b>Ajouter</b> la cote de confiance du descripteur <b>s'il</b> y a exposition de <b>classe 2</b>
Report	Report
Exposure <b>Class 2</b> + <b>Total</b> Class 2 Exposure Confidence Score	Exposition de <b>classe 2</b> + cote de confiance <b>totale</b> pour l'exposition de classe 2
ALL NO	NON POUR TOUS
Check All Descriptors for Exposure <b>Class 1</b>	Vérifier tous les descripteurs pour l'exposition <b>Classe 1</b>
Adequate Margin of Exposure (>1000)?	Marge d'exposition adéquate (> 1 000)?
YES	OUI
NO	NON
<b>Add</b> Descriptor Confidence Scores if <b>Class 1</b> Exposure	<b>Ajouter</b> la cote de confiance du descripteur <b>s'il</b> y a exposition de <b>classe 1</b>
Report	Report
Exposure <b>Class 1</b> + <b>Total</b> Class 1 Exposure Confidence Score	Exposition de <b>classe 1</b> + cote de confiance <b>totale</b> pour l'exposition de classe 1

Tout comme pour le danger, les classifications finales de l'exposition sont basées sur la cote la plus élevée d'un ou plusieurs descripteurs de l'exposition décrits ci-dessus et illustrés à la figure 24 (cotes finales d'exposition). Une *cote de confiance totale pour l'exposition* est calculée pour chaque classification finale de l'exposition selon la même procédure que pour le danger. Cependant, le descripteur « marge d'exposition » est utilisé dans une étape de vérification pour confirmer le niveau faible de préoccupation de l'exposition dans l'environnement et contribue à la cote de confiance totale de l'exposition seulement lorsqu'elle est activée. Des cotes de confiance plus faibles peuvent être dues à l'absence de consensus entre les résultats de la classification des descripteurs de l'exposition ainsi qu'à de lacunes importantes dans les données. On disposait de données sur les descripteurs pour ~92 % des substances de la CRE2, et par conséquent les lacunes dans les données n'ont pas contribué de manière importante aux cotes de confiance plus faibles. Les cotes de confiance plus faibles étaient dues à l'absence de concordance entre les descripteurs, et on doit noter que cela est probablement attribuable

à la plus grande sensibilité de la classification de l'exposition sur le devenir et le comportement dans l'environnement pour les substances chimiques de la CRE2, par rapport aux descripteurs de danger. Les résultats de la classification de l'exposition sont utilisés avec les résultats de la classification du danger pour établir la matrice de classification du risque (section 4.3). Les cotes totales de confiance à l'égard de l'exposition sont ajoutées aux cotes de confiance à l'égard du danger pour produire une cote de confiance finale à l'égard du risque.

Enfin, il convient de souligner que pour 97 % des substances de la CRE2, il n'y a pas eu de mise à jour de l'inventaire de leurs quantités depuis 1986. Comme nous l'avons indiqué précédemment, les résultats des mises à jour de l'inventaire effectué pour les années 2012 à 2017 et des mises à jour de l'EPER semblent indiquer que 40 à 50 % des substances étudiées pourraient ne plus être commercialisées au Canada. Les substances priorisées en vue de futures évaluations réglementaires par la CRE2 peuvent nécessiter des données plus récentes sur leurs quantités, données que l'on pourrait obtenir par la mise à jour des inventaires afin de confirmer leur profil d'exposition. Les substances qui ne sont plus commercialisées au Canada, d'après ces mises à jour par ECCC et Santé Canada, verront leurs cotes de classification de l'exposition (et du risque) dans la CRE2 fortement diminuées, de sorte qu'on ne pourrait plus les recommander comme substances prioritaires en vue d'une évaluation du risque.

Une cote de confiance totale maximale pour l'exposition de 50 peut être attribuée selon le système de pondération des niveaux de confiance présentés au tableau 4. La cote maximale de 50 reflète une pondération égale des descripteurs de l'exposition, car tous les descripteurs sont basés uniquement sur des données *in silico* pour la classification de l'exposition et la quantité de substances chimiques est actuellement extrapolée pour 97 % des substances dans la CRE2.

**Tableau 4 : Attribution des cotes de confiance au niveau des descripteurs de l'exposition**

<b>Descripteur</b>	<b>Cote de confiance maximale du descripteur</b>
Temps de réponse	10
Mobilité	10
Profil d'émission	10
Exposition du réseau trophique	10
Marge d'exposition	10 (utilisé seulement s'il y a lieu)

En utilisant la cote de confiance totale maximale pour l'exposition, les catégories de confiance suivantes ont été sélectionnées selon le tableau 5. Les seuils de catégorie ont été répartis de manière égale sur toute la plage des cotes de confiance à l'égard de l'exposition.

Tableau 5 : Attribution des catégories pour les cotes totales de confiance à l'égard de l'exposition

Cote de confiance à l'égard de l'exposition	Catégorie de confiance
1-10	Très faible
11-20	Faible
21-30	Modérée
31-40	Élevée
41-50	Très élevée

### 4.3 Risque

On détermine les résultats de la classification du risque écologique à l'aide d'une matrice de classification du risque en combinant les cotes de classification du danger et de l'exposition. Une approche similaire a été utilisée dans la CRE1 (ECCC 2016). Le tableau 6 présente les résultats possibles de classification du risque en fonction de la combinaison d'une cote de danger et d'une cote d'exposition. L'utilisation de catégories pour ces résultats du risque (c.-à-d. élevée, modérée, faible) selon la matrice est le reflet d'un établissement des cotes selon le poids de la preuve (OCDE 2019), à savoir qu'il y a une probabilité égale qu'un risque soit assigné à l'une des trois catégories, réduisant le biais à une catégorie de risque. Les résultats pour le risque ont été sélectionnés en fonction du contexte réglementaire et de la nécessité de prioriser les substances de la CRE2 en vue de leur évaluation, compte tenu de divers types de préoccupations (p. ex., l'identification des substances actives sur le plan endocrinien, les substitutions regrettables, les substances chimiques préoccupantes à l'échelle mondiale). Par conséquent, les résultats de la classification du risque présentés dans la matrice sont issus de l'établissement d'un équilibre entre le besoin de répertorier les substances chimiques préoccupantes, et celui de réduire au minimum les conclusions faussement négatives et faussement positives dans la mesure où on dispose de preuves pour le faire (voir la section traitant des cotes de confiance à l'égard du risque ci-dessous).

Tableau 6 : Matrice utilisée pour déterminer le risque en fonction des cotes de classification du danger et de l'exposition

Risk Matrix		Hazard		
		1	2	3
Exposure	1	low	low	moderate
	2	low	moderate	High
	3	moderate	High	High

EN	FR
Risk Matrix	Matrice de classification du risque
Hazard	Danger
Exposure	Exposition
Low	Faible
Moderate	Modéré
High	Élevé

On peut interpréter la matrice de classification du risque pour illustrer l'impact de l'exposition sur la classification du risque. La combinaison d'une exposition élevée (3) avec un danger modéré ou élevé (2 ou 3) entraîne une classification du risque très préoccupante. Cependant, une faible exposition (1) donnera lieu tout au plus à un risque modéré pour les substances présentant un danger élevé (3). Une exposition élevée (3) et un danger faible (1) donnent également lieu à un risque modéré. Il s'agit d'une classification prudente du risque en cas de potentiel d'exposition élevé, avec des dangers inconnus et imprévus.

La classification du risque produira des cotes de confiance variables selon la somme des cotes de confiance de la classification du danger et de l'exposition. Les cotes de confiance révèlent le degré de consensus à l'égard des données, ainsi que les lacunes dans les données. Le tableau 7 résume le procédé courant d'établissement des cotes utilisé pour la classification du risque par catégorie et les cotes de confiance du risque ainsi obtenues, ainsi que le pourcentage de substances dans la CRE2 pour chaque résultat de classification. Dans le tableau 7, 70 % de toutes les substances de la CRE2 présentent un risque modéré ou élevé selon la matrice de classification du risque ci-dessus (tableau 6) et les cotes du risque du tableau 7. Ce résultat ne tient pas compte du niveau de confiance à l'égard du risque ni de la gravité du risque, qui sont pris en compte dans le résultat global pour les activités réglementaires futures (section 6.0). Le tableau 7 montre également que 67 % de toutes les quelque 12 200 substances dans la CRE2 ont une cote de confiance faible ou très faible.

Tableau 7 : Résumé des résultats de la classification du risque et du niveau de confiance à l'égard du risque pour les ~12 200 substances de la CRE2

<b>Cote de classification du risque</b>			
<b>Description de la règle</b>	<b>Cote de risque</b>	<b>Catégorie de risque</b>	<b>Pourcentage de substances dans la CRE2</b>
La cote de risque est :	5-6	Élevée	39
La cote de risque est :	4	Modérée	31
La cote de risque est :	1-3	Faible	21
Données insuffisantes pour l'établissement d'une cote	N.D.	N.D.	9
TOTAL			100
<b>Établissement de la cote de confiance à l'égard du risque</b>			
<b>Description de la règle</b>	<b>Cote de confiance</b>	<b>Catégorie de confiance</b>	<b>Pourcentage de substances dans la CRE2</b>
La cote de confiance est :	> 150	Très élevée	<< 1
La cote de confiance est :	101-150	Élevée	4
La cote de confiance est :	51-100	Modérée	20
La cote de confiance est :	26-50	Faible	33
La cote de confiance est :	1-25	Très faible	34
Données insuffisantes pour l'établissement d'une cote		N.D.	9
TOTAL			~100

Abréviation : N.D. = non disponible.

## 5. Gravité

Les substances chimiques peuvent simultanément causer des effets par plusieurs mécanismes ou emprunter plusieurs voies, et les organismes peuvent être exposés à différentes échelles temporelles et spatiales, par différentes voies d'exposition et différents profils d'émission. Dans les situations où des substances produites en grandes quantités peuvent provoquer plus d'une interaction toxique et emprunter plus d'une voie d'exposition à différentes échelles spatiales et temporelles, on peut dire que l'incidence potentielle de ces substances sur les organismes présents dans l'environnement est plus « grave ». Étant donné que les risques modéré et élevé peuvent être activés par n'importe quel descripteur de danger et d'exposition, le concept de gravité est utilisé pour pondérer les résultats possibles de classification du risque dans la matrice et on peut la considérer comme une mesure de l'échelle du risque. La pondération est effectuée à l'aide de cotes de gravité (tableau 8). On calcule d'abord les cotes de gravité séparément du danger et de l'exposition. La gravité du risque est alors la somme des cotes de gravité du danger et de l'exposition. Le tableau 8 ci-dessous décrit les règles et la

méthode courante utilisée pour établir les cotes de gravité pour l'ensemble des ~12 200 substances de la CRE2 à l'aide des résultats.

**Tableau 8 : Règles et méthode d'établissement des cotes de gravité des substances**

<b>Gravité du danger et de l'exposition</b>			
<b>Règle</b>	<b>Description de la règle</b>	<b>Cote</b>	<b>Évaluation de la gravité</b>
1	Danger ou exposition de classe 1 (faible)	0	Très faible
2	Danger ou exposition de classe 2 (modéré)	1	Faible
3	Une seule cote de danger ou d'exposition de classe 3 (élevé)	2	Modérée
4	Deux ou trois cotes de danger ou d'exposition de classe 3 (élevé)	3	Élevée
5	Plus de trois cotes de danger ou d'exposition de classe 3 (élevé)	4	Très élevée
<b>Gravité du risque</b>			
<b>Règle</b>	<b>Description de la règle</b>	<b>Cote</b>	<b>Évaluation de la gravité</b>
1	Somme des cotes de gravité pour le danger et l'exposition	0 à 8	Danger + exposition

Le mécanisme d'établissement des cotes du tableau 8 est pondéré pour mieux éclairer les résultats de risque élevé : une cote de gravité plus élevée est obtenue pour une substance lorsque celle-ci présente plusieurs cotes élevées (classe 3) de danger ou d'exposition. Cela permet à ECCC d'analyser les résultats de classification des risques en fonction de différents besoins et facteurs réglementaires. Il existe souvent une corrélation entre la gravité et la confiance, c'est-à-dire que des cotes de confiance plus élevées peuvent souvent donner lieu à des cotes de gravité plus élevées et vice versa. Mais ce n'est pas toujours le cas, car une substance chimique peut avoir une faible cote de confiance (p. ex., les résultats pour cette substance ont principalement été obtenus *in silico*) et néanmoins sa cote de gravité pourrait être plus élevée en raison du consensus sur la classification des descripteurs de danger et d'exposition. Par conséquent, la confiance est une mesure de la certitude à l'égard des résultats de la classification, tandis que la gravité est une mesure de l'échelle des risques pondérée. Ces deux mesures de la CRE2 peuvent être utilisées pour intégrer les résultats de la classification des risques afin de communiquer de manière transparente les futures activités réglementaires potentielles. Ces aspects sont décrits dans les pages qui suivent.

## 6. Résultats

Les deux sections suivantes présentent des exemples de recommandations pour des activités d'évaluation réglementaire basées sur les résultats de la classification du risque et ciblent différentes priorités réglementaires (p. ex., les perturbateurs endocriniens potentiels) qui sont actuellement préoccupantes pour ECCC, ou qui pourraient le devenir plus tard et qui ne sont pas toujours fondées sur le risque. Les recommandations formulées dans les exemples ci-dessous ne sont pas considérées comme définitives pour le programme réglementaire et peuvent être ajustées sur la base de considérations autres que celles de l'approche de la CRE2. Les exemples ciblés ne reposent pas sur les résultats de la matrice de classification du risque de la CRE2, mais plutôt sur les résultats de la combinaison de cotes de classification et de confiance de descripteurs précis. Dans les deux situations, les activités réglementaires sont liées au niveau d'incertitude acceptable, décrit à la section 2.2.2, lors de l'évaluation des données probantes pour éclairer la prise de décisions réglementaires. Les résultats de la CRE2 pour les 13 162 composés sont résumés dans une feuille de calcul MS Excel®, qui accompagne le présent document à l'annexe XII. Enfin, l'annexe XIII présente sous forme sommaire des exemples de profils et de résultats de classification pour trois substances qui représentent les résultats possibles de la CRE2 en matière de risque ainsi que les activités réglementaires futures possibles pour ces substances.

## 6.1 Résultats utilisant la matrice de classification du risque

En utilisant la cote de confiance issue de la matrice de classification du risque et la somme des cotes de gravité du danger et de l'exposition, on peut examiner divers résultats fondés sur le risque pour les substances de la CRE2 avec les résultats pour le danger et l'exposition (tableau 9). Trois résultats possibles dans la CRE2 pour l'activité d'évaluation réglementaire recommandée sont envisagés, et ces résultats peuvent être examinés pour ce qui est du danger, de l'exposition ou du risque, indépendamment les uns des autres en utilisant le tableau 9. Cette façon de faire permet à ECCC de cibler les domaines clés nécessitant des travaux ultérieurs en fonction du degré de confiance à l'égard du danger ou de l'exposition et de l'échelle de gravité.

- **Aucune autre action pour le moment (cases en vert)** : La gravité est très faible dans tous les cas, ce qui indique qu'aucune des règles de classification pour une préoccupation modérée ou élevée n'a été activée. Le degré de confiance varie de très faible à très élevée. Pour le moment, on ne recommande pas de considérer ces substances dans la CRE2 comme étant prioritaires en vue d'une collecte de données ou d'une évaluation des risques.
- **Collecte de données (cases en beige)** : La gravité et le degré de confiance vont de faibles à très élevés, ce qui indique que des données supplémentaires sur le danger et/ou l'exposition devraient être recueillies (p. ex., par des recherches, des travaux de surveillance ou des enquêtes) afin d'approfondir les résultats de la CRE2.
- **Évaluation complémentaire (cases en orange)** : La gravité et le degré de confiance vont de modérés à très élevés, ce qui indique que ces substances dans la CRE2 constituent une priorité en vue d'une évaluation plus approfondie des risques d'après la classification du risque. Si elles n'ont pas été obtenues récemment, les données sur la quantité de substances chimiques

devraient être recueillies en priorité pour ces substances afin de confirmer ou accroître la confiance à l'égard de leur profil d'exposition.

**Tableau 9 : Matrice de confiance-gravité pour le risque associé aux ~12 200 substances dans la CRE2**

Risk Severity Score	Hazard / Exposure Severity Category	Very Low	Low	Moderate	High	Very High
0	Very Low / Very Low	No Further Action				
1	Low / Very Low	No Further Action				
1	Very Low / Low	No Further Action				
2	Low / Low	Data Collection				
2	Moderate / Very Low	Data Collection				
2	Very Low / Moderate	Data Collection				
3	High / Very Low	Data Collection	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
3	Low / Moderate	Data Collection				
3	Moderate / Low	Data Collection				
3	Very Low / High	Data Collection				
4	High / Low	Data Collection	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
4	Low / High	Data Collection	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
4	Moderate / Moderate	Data Collection	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
5	High / Moderate	Data Collection	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
5	Moderate / High	Data Collection	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
5	Very High / Low	Data Collection	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
6	High / High	Data Collection	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
6	Moderate / Very High	Data Collection	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
6	Very High / Moderate	Data Collection	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
7	High / Very High	Data Collection	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
NA	NA	Not Available				

EN	FR
Risk Severity Score	Cote de gravité du risque
Hazard / Exposure Severity Category	Catégorie de gravité du danger / de l'exposition
Very Low	Très faible
Low	Faible
Moderate	Modérée
High	Élevée
Very High	Très élevée
No Further Action	Aucune autre action
Data Collection	Collecte de données
Further Assess.	Évaluation supplémentaire
NA	N.D.
Not Available	Non disponible

Abréviation : N.D. = non disponible.

Le tableau 9 permet à ECCC d'analyser les futures activités d'évaluation réglementaire possibles en fonction de la gravité du danger ou de l'exposition, ou des deux, et de la confiance globale à l'égard du risque. Aucune autre action pour le moment (voir les cellules en vert dans le tableau 9) n'est recommandée pour les substances présentant une très faible gravité (c.-à-d. les substances dont la classification du risque est peu préoccupante à la fois en ce qui a trait au danger et à l'exposition pour tous les descripteurs), quel que soit le degré de confiance, ce qui représente environ 22 % des

substances de la CRE2 (figure 25). Il est suggéré de recueillir des données (cellules en beige) pour 63 % de toutes les substances de la CRE2 (figure 25), car la cote de gravité est de 3 ou moins pour des substances ayant des cotes de confiance très faibles ou faibles. On suggère de procéder à la collecte de données pour approfondir les résultats de la classification du risque à partir des résultats actuels. L'évaluation (approfondie), représentée par les cellules en orange dans le tableau 9, est proposée comme activité réglementaire de suivi pour environ 7 % des substances de la CRE (figure 25). Cela a été déterminé en fixant la confiance à l'égard du risque au niveau modéré ou plus et la cote de gravité du risque à 4 ou plus. Cette règle générale comporte une exception pour inclure un petit nombre de substances (~ 1 %) pour lesquelles la cote de gravité du danger est de 3 (élevée), la cote de gravité de l'exposition est de 0 (très faible) et la confiance est modérée ou supérieure (tableau 9). Enfin, pour 7 % des substances, on ne disposait pas de données suffisantes pour les classer selon la CRE2. Il s'agit principalement de substances biologiques UVCB issues de produits naturels (p. ex., les cires, les huiles), pour lesquelles on ne disposait pas de structure représentative pour les calculs dans la CRE2.

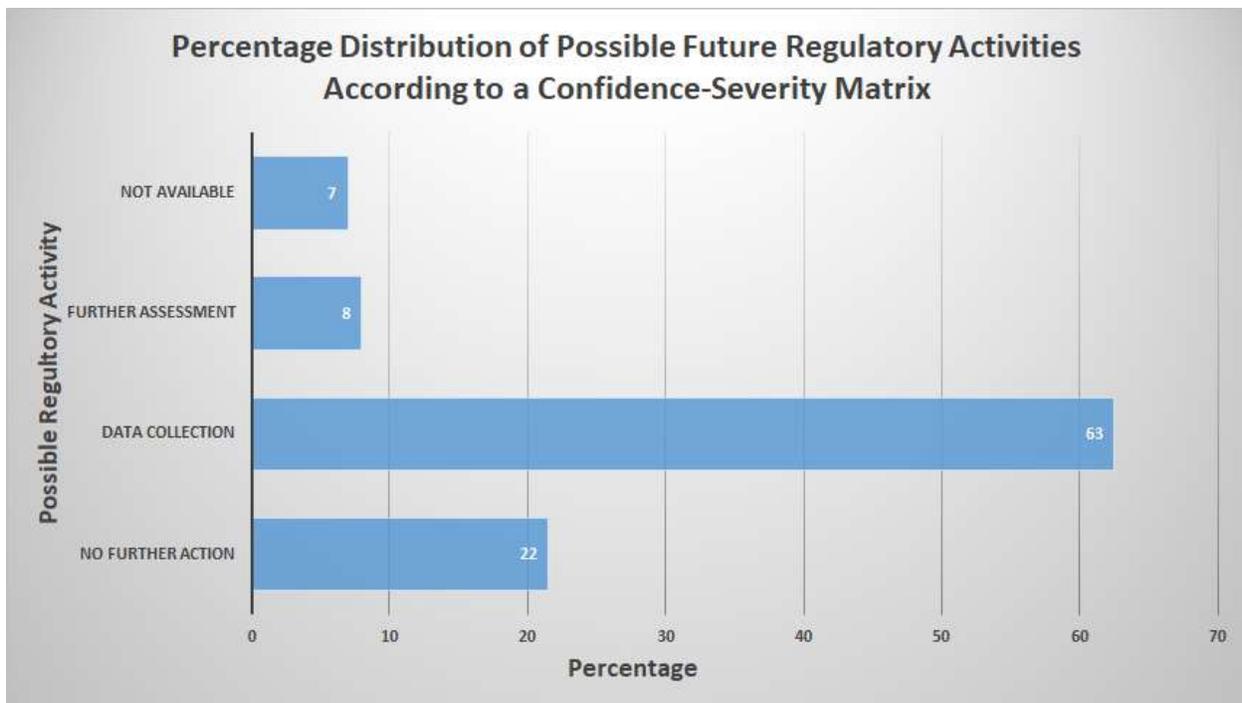


Figure 25 : Distribution en pourcentage des substances dans la CRE2 visées par une future activité réglementaire d'après une matrice confiance/gravité du risque

EN	FR
Percentage Distribution of Possible Future Regulatory Activities According to a Confidence-Severity Matrix	Distribution en pourcentage des activités réglementaires futures possibles selon une matrice confiance/gravité
Possible Regulatory Activity	Activité réglementaire possible
NOT AVAILABLE	NON DISPONIBLE
FURTHER ASSESSMENT	ÉVALUATION SUPPLÉMENTAIRE
DATA COLLECTION	COLLECTE DE DONNÉES
NO FURTHER ACTION	AUCUNE AUTRE ACTION
Percentage	Pourcentage

## 6.2 Résultats par activité d'évaluation ciblée

On peut également utiliser les combinaisons de cotes de classification et de confiance fournies par les descripteurs du danger et de l'exposition afin de répertorier les substances qui pourraient être ciblées par des activités d'évaluation en raison de préoccupations particulières. Nous présentons ci-dessous des exemples de types de préoccupations qui pourraient être ciblés par des activités d'évaluation ultérieures, ainsi que des estimations du nombre de substances dans la CRE2 qui pourraient être associées à chaque préoccupation.

### 6.2.1 Perturbateurs endocriniens actifs

Les substances qui seraient probablement actives sur le plan endocrinien, selon les règles de puissance et le consensus entre les différents types de données utilisés pour décrire l'activité endocrinienne (c.-à-d. les données *in silico*, *in vitro* et *in vivo* chez les mammifères et les espèces aquatiques), peuvent être isolées d'après les interactions cibles déduites des données mécanistes *in silico* et *in vitro*. Cette analyse n'inclut pas les interactions cibles non confirmées. Le tableau 10 résume le pourcentage de substances potentiellement actives sur le plan endocrinien par classification du danger et cote de confiance pour le descripteur « relations médiées par des récepteurs ».

**Tableau 10 : Distribution des perturbateurs endocriniens potentiels dans la CRE2 en fonction de la cote de confiance**

Potential Endocrine Active Substances (%)			Descriptor Confidence				
			1-5	6-25	26-40	41-60	>60
			Very Low	Low	Moderate	High	Very High
Hazard Classification	1	Low	33.1	56.0	1.8	0.5	0.3
	2	Moderate	2.8	1.2	2.9	1.3	<0.1
	3	High	2.4	1.7	4.5	0.9	<0.1

EN	FR
----	----

Potential Endocrine Active Substances (%)	Perturbateurs endocriniens potentiels (%)
Descriptor Confidence	Confiance à l'égard du descripteur
Very Low	Très faible
Low	Faible
Moderate	Modérée
High	Élevée
Very High	Très élevée
Hazard Classification	Classification du danger

Légende : Les cellules colorées indiquent les activités d'évaluation réglementaire recommandées (orange = évaluation supplémentaire; beige = collecte de données; vert = aucune autre action).

Le tableau 10 révèle qu'un peu moins de 18 % de toutes les substances dans la CRE2 ont une activité endocrinienne potentielle (classifications de danger modérée et élevée combinées) d'après le descripteur « interactions médiées par des récepteurs » selon la CRE2, peu importe la cote de confiance. Environ deux tiers d'entre elles ont des cotes de confiance faibles ou très faibles, ce qui semble indiquer qu'il y a des lacunes importantes dans les données *in vivo* et un manque de consensus concernant la puissance entre les types de données. Diverses activités réglementaires peuvent être proposées en fonction de la combinaison de la puissance du danger (c.-à-d. la classification du danger) et du degré de confiance, comme le montre le tableau 10. Point important : on peut recommander pour un faible pourcentage (10 %) de toutes les substances dans la CRE2, d'après les résultats du descripteur « interactions médiées par des récepteurs », une évaluation plus poussée basée sur la classification du danger pour ce descripteur, quel que soit le résultat à l'égard du degré de confiance. Les données sélectionnées pour déterminer la classification de danger modéré et élevé avec une cote de confiance très faible et faible sont principalement déterminées par les résultats *in vitro* et *in silico* (~ 69 % du temps), les données *in vivo* constituant les ~ 31 % restants des données sélectionnées dans ce scénario. Dans plus de la moitié des cas (~ 64 %), il y avait une absence de consensus entre ces types de données pour expliquer les résultats avec un faible degré de confiance (p. ex., la classification des perturbateurs endocriniens était déterminée par un seul résultat *in silico* ou *in vitro*).

### 6.2.2 Substitutions regrettables

Une « substitution regrettable » se produit lorsqu'une substance de remplacement est aussi nocive, voire plus, pour les humains ou l'environnement que la substance qu'elle remplace. Bien qu'il demeure très difficile pour le gouvernement du Canada de trouver des substituts fonctionnellement appropriés en raison du manque de connaissances approfondies des processus d'utilisation des substances chimiques, la CRE2 permet de relever des substances structurellement similaires présentant un potentiel de danger élevé, lesquelles tiennent lieu de substituts potentiellement dangereux.

Dans le tableau 11, les substances à danger élevé sont relevées à l'aide de la matrice de confiance et de gravité du danger. Cette matrice utilise tous les descripteurs de danger de la CRE2 qui contribuent aux résultats de la classification. La quantité de substance chimique n'est pas utilisée dans ce cas en raison de l'incertitude quant à l'utilisation actuelle et future de la substance comme substitut. Cependant, on peut employer les profils d'utilisation connus et prévus pour regrouper ces substances à danger élevé en fonction d'un niveau approximatif d'utilisation fonctionnelle afin d'avoir un certain contexte pour une utilisation commerciale commune potentielle (Annexe XII).

Le tableau 11 présente la répartition des substances dans la CRE2 selon la matrice confiance-classification à l'égard du danger.

**Tableau 11 : Matrice confiance-classification pour les résultats de classification de danger (%) dans la CRE2, exclusion faite des résultats non disponibles**

Hazard Classification		Total Hazard Confidence					
		Very Low	Low	Moderate	High	Very High	NA
1	Low	0.3	1.9	9.4	0.8	0.6	0.0
2	Moderate	18.1	2.7	2.5	0.5	0.5	0.0
3	High	47.2	7.7	5.2	1.7	0.9	0.0
NA	NA						6.8

EN	FR
Total Hazard Confidence	Confiance totale à l'égard du danger
Hazard Classification	Classification du danger
Very Low	Très faible
Low	Faible
Moderate	Modérée
High	Élevée
Very High	Très élevée
NA	N.D.

Abréviation : N.D. = non disponible.

Le tableau ci-dessus indique que lorsqu'une classification de danger modérée et élevée est utilisée comme méthode principale d'identification des substances pouvant être envisagées comme substituts regrettables, environ 76 % d'entre elles présentent des degrés de confiance très faibles ou faibles, et on doit alors envisager de recueillir davantage de données supplémentaires sur les dangers afin de confirmer que ces substances sont effectivement des substituts potentiellement dangereux. Si on utilise comme seuil un degré de confiance modéré ou élevé, environ 12 % des substances de la CRE2 présentant une cote de danger pourraient être considérées comme des substituts regrettables. Toutefois, une approche plus rigoureuse tient compte de la gravité du danger et met l'accent sur les substances présentant une probabilité plus élevée de produire des effets nocifs sur une ou plusieurs cibles toxicologiques, indiquées dans le tableau 12 par des cotes de gravité plus élevées. Le tableau 12 montre que les substances présentant un danger élevé et devant faire l'objet d'une évaluation plus

approfondie (cellules en orange) sont celles qui sont associées à des cotes de confiance faibles ou plus élevées à l'égard du danger, ou à des cotes de gravité du danger modérées ou plus élevées. Cela représente environ 14 % des substances ayant une cote de danger dans la CRE2 qui pourraient être considérées comme des substituts regrettables probables en raison de leur cote de danger.

**Tableau 12 : Activités réglementaires futures suggérées d'après une matrice de confiance-gravité pour le danger**

Final Hazard			Confidence				
			1-10	11-25	26-60	61-100	>100
			Very Low	Low	Moderate	High	Very High
Severity	0	Very Low	NFA	NFA	NFA	NFA	NFA
	1	Low	Data Collection	Data Collection	Data Collection	NFA	NFA
	2	Moderate	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
	3	High	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.
	4	Very High	Data Collection	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.	Further Assess.

EN	FR
Final Hazard	Danger final
Confidence	Degré de confiance
Very Low	Très faible
Low	Faible
Moderate	Modéré
High	Élevée
Very High	Très élevé
Severity	Gravité
NFA	Aucune autre action
Data Collection	Collecte de données
Further Assess.	Évaluation supplémentaire

### 6.2.3 Risque cumulatif dans les populations d'espèces vulnérables

La CRE2 peut être utilisée pour déterminer les candidats à une évaluation des risques cumulatifs (ERC). Les données sur le profil d'utilisation permettent de justifier la formation d'un groupe de substances chimiques basé sur une fonction (catégorie) pour les mélanges ciblés lors de l'évaluation à l'aide des résultats de la CRE2. Dans l'exemple théorique suivant, on présume que les substances du mélange ciblé sont co-présentes dans l'environnement.

À la section 3.4.3.5, nous avons décrit l'utilité de l'approche de la CRE2 pour l'ERC afin de déterminer rapidement la nécessité de recourir à des approches cumulatives pour les mélanges ciblés. Dans cette approche, on utilise une concentration produisant des effets internes (CEI, mmol/kg) et un facteur d'évaluation pour calculer les résidus tissulaires associés à aucun effet ( $RT_{CSEO}$ ) et les résidus tissulaires globaux ( $RT_{gl}$ ) pour le mélange ciblé, selon la formule suivante :

$$ERC_{CIBLÉE} = RT_{CSEO} / RT_{gl}$$

En utilisant le critère de danger élevé pour les substances nécessitant un complément d'évaluation d'après le tableau 12 ci-dessus, 133 substances ont été répertoriées comme ayant un profil d'utilisation de type « parfum » d'après les données sur les profils d'emploi traitées

dans EXPOCAST (annexe XII). Étant donné que l'indice de gravité du danger indique que plusieurs types d'interaction toxicologique sont plausibles, on a relevé plusieurs modes d'action : perturbateur endocrinien actif/arrimage aux récepteurs, types de réactivité chimique et narcose. Pour déterminer un seuil de toxicité cumulée, une CEI par mode d'action est nécessaire pour chacun des quatre modes d'action toxiques relevés (voir la section 3.4.3.5). On obtient ainsi des « seuils de préoccupation toxicologique écologique interne » ou SPTéco<sub>i</sub> (ECCC 2016; Ellison et al. 2021). On peut utiliser à cette fin la plage inférieure des valeurs RCC<sub>50</sub>, d'après Escher et al. (2011), ou des valeurs RT<sub>50</sub> consensuelles calculées d'après la toxicité pour le poisson (annexe IV). Dans cet exemple, la réactivité chimique est utilisée comme mode d'action, ce qui représente 19 des 133 substances. Une CEI de 0,01 mmol/kg pour la réactivité chimique d'après Escher et al. (2011) a été sélectionnée. Un facteur d'évaluation de 10 a été appliqué arbitrairement à la CEI pour obtenir la valeur RT<sub>CSEO</sub> aux fins de cet exemple. Si les valeurs de toxicité aiguë pour le poisson (mg/L) sont utilisées pour estimer la CEI pour le même mode d'action, on suggère alors d'utiliser la valeur au 95<sup>e</sup> centile.

En faisant l'hypothèse que la substance est émise dans l'eau, on a constaté que les mammifères aquatiques sont les espèces les plus sensibles d'après la toxicité pour le réseau trophique (tableau 13). Le devenir des substances chimiques dans l'environnement et dans l'organisme a des effets sur la concentration de résidus dans les tissus, et c'est pourquoi les mammifères n'ont pas toujours été considérés comme espèce la plus sensible (p. ex., il y a également les rongeurs, les poissons et les oiseaux). Cependant, pour 84 % des substances chimiques dans cet exemple, on a trouvé que les mammifères aquatiques sont l'espèce la plus sensible et peuvent donc être considérés comme étant les plus vulnérables du point de vue de l'organisme le plus exposé dans le réseau trophique et de la sensibilité au mode d'action toxique du mélange. En supposant qu'il y a co-occurrence, la concentration globale de résidus dans les tissus (RT<sub>gl</sub>, en mmol/kg) peut être calculée comme étant la somme de la concentration des résidus présents dans les tissus des mammifères aquatiques, pour l'exemple ci-dessus avec le profil d'utilisation des parfums (tableau 13).

La concentration de résidus dans les tissus des 19 substances chimiques a été estimée même lorsque les mammifères aquatiques n'étaient pas l'espèce la plus sensible (substances chimiques n<sup>os</sup> 5, 12, 15) afin de calculer les RT<sub>gl</sub> chez les mammifères aquatiques à la suite d'une exposition à l'ensemble du mélange de parfums. Les résidus dans les tissus ont été calculés en utilisant le taux « d'émission réelle » (E<sub>R</sub>) dans le modèle RAIDAR. La valeur E<sub>R</sub> a été calculée en utilisant les quantités de substance chimique extrapolées à partir de données de 1986, pour illustrer cet exemple. Le tableau 13 résume les CEI et les résidus dans les tissus calculés et additionnés pour 19 substances chimiques avec les résultats du modèle RAIDAR.

**Tableau 13 : Exemple d'estimation des risques cumulatifs pour certaines substances de la CRE2 utilisées comme parfums**

N° de la substance chimique	RT <sub>CSEO</sub> (mmol/kg)	RT <sub>gl</sub> (mmol/kg)	Espèces vulnérables	Risque selon la CRE?
1	0,001	3,52519E-09	Mammifère aquatique	NON
2	0,001	1,67204E-07	Mammifère aquatique	NON
3	0,001	4,80759E-08	Mammifère aquatique	NON
4	0,001	1,05111E-07	Mammifère aquatique	NON
5	0,001	0,009621 (mammifère aquatique)	Petit rongeur	OUI
6	0,001	1,20764E-05	Mammifère aquatique	NON
7	0,001	2,11294E-08	Mammifère aquatique	NON
8	0,001	1,29533E-11	Mammifère aquatique	NON
9	0,001	3,45945E-06	Mammifère aquatique	NON
10	0,001	1,23832E-05	Mammifère aquatique	NON
11	0,001	0,003709872	Mammifère aquatique	OUI
12	0,001	0,00038 (mammifère aquatique)	Poisson piscivore	NON
13	0,001	1,54429E-06	Mammifère aquatique	NON
14	0,001	1,96115E-07	Mammifère aquatique	NON
15	0,001	0,00073 (mammifère aquatique)	Oiseau (passereau)	NON
16	0,001	9,14465E-07	Mammifère aquatique	NON
17	0,001	9,78419E-08	Mammifère aquatique	NON
18	0,001	4,48224E-09	Mammifère aquatique	NON
19	0,001	2,70404E-08	Mammifère aquatique	NON
<b>Tous</b>	<b>RT<sub>CSEO</sub> = 0,001</b>	<b>RT<sub>gl</sub> = ~0,014</b>	<b>Mammifère aquatique</b>	<b>OUI</b>

Abréviations : N.D. = non disponible;  $RT_{CSEO}$  = résidus tissulaires associés à une CSEO;  $RT_{gl}$  = résidus tissulaires globaux; ERC = évaluation des risques cumulatifs.

Le tableau 13 montre que les  $RT_{gl}$  chez les mammifères aquatiques dépassent les  $RT_{CSEO}$  d'un peu plus d'un ordre de grandeur, ce qui semble indiquer que si l'exposition aux 19 parfums ci-dessus se produit simultanément, alors ce mélange fonctionnel ciblé peut être considéré comme un candidat en vue d'une future ERC. Les  $RT_{gl}$  sont 14 fois plus élevés que les  $RT_{CSEO}$ , ce qui permet de tenir compte de l'incertitude inhérente aux ratios effets/exposition (quotients de risque). Cependant, ECCC n'a actuellement connaissance d'aucune co-occurrence de ces parfums et ils sont utilisés ici uniquement à titre d'exemple.

#### 6.2.4 Substances chimiques pouvant nuire à la frontière planétaire

À la section 2.4, nous avons traité des substances chimiques préoccupantes en 2021 du point de vue d'ECCC et du point de vue international. L'une de ces préoccupations concerne les substances chimiques qui peuvent nuire à la frontière planétaire, comme l'ont décrit MacLeod et al. (2014), c'est-à-dire constituer une menace en raison des substances persistantes et mobiles (et à leurs produits de transformation) capables de provoquer des effets pouvant également se manifester dans les générations suivantes (on parle alors d'héritage épigénétique). Ce type d'effet est connu pour être « irréversible ou peu réversible » et entraîner un « changement de régime » dans les populations (MacLeod et al. 2014).\*---

Pour que ces substances chimiques fassent partie des substances de la CRE2, on peut sélectionner certains descripteurs d'après le danger et l'exposition. En combinant le descripteur de danger qu'est la réactivité/génotoxicité d'une substance chimique et les descripteurs de l'exposition que sont le temps de réponse et la mobilité, on obtient une approche ciblée visant les substances persistantes, mobiles et toxiques (PMT), dans laquelle la toxicité correspond à des dommages génétiques entraînant des effets sur le développement et la reproduction, et la persistance et la mobilité sont examinées à diverses échelles temporelles et spatiales. Le tableau 14 combine les résultats d'un échantillon ( $n = 20$ ) associé à des résultats très préoccupants (classe 3) pour ces trois descripteurs avec leur niveau de confiance et leur objectif de toxicité respectifs. Dans cet exemple, environ 2 % des substances dans la CRE2 ont un profil qui semble indiquer qu'elles pourraient être menaçantes pour la frontière planétaire, particulièrement en cas de changement de régime dans les populations (MacLeod et al. 2014). Si on considère également la quantité de substances chimiques (Q) d'un volume élevé égal ou supérieur à 0,1 kt/an (c.-à-d. l'approche  $\sim PMTQ$  où Q représente la quantité de substance chimique), alors < 1 % des substances de la CRE2 sont concernées par cet exemple.

Dans cet exemple, l'échelle d'exposition est planétaire, principalement en raison du transport par l'eau, ce qui laisse croire que la distribution temporelle et spatiale de l'exposition aux substances ayant le potentiel de causer des effets nocifs irréversibles ou peu réversibles, sous forme de dommages génétiques, est à grande échelle. Les cotes de confiance pour chacun de ces descripteurs sont toutefois

généralement faibles, ce qui indique que la plupart de ces résultats sont basés sur l'établissement de profils *in silico*. La cote de gravité totale pour ces trois descripteurs seulement donnerait un résultat de catégorie « gravité élevée ». Si on utilisait la matrice confiance/gravité précédente, il serait recommandé d'évaluer plus à fond tous les résultats, tout en notant que des rapports actualisés sur la quantité de substances chimiques sont essentiels pour ce qui est de la collecte de données. Les résultats peuvent également être utilisés pour mieux cibler les milieux environnementaux et les activités de biosurveillance.

**Tableau 14 : Exemple de 20 substances de la CRE2 dont le profil indique qu'elles présentent une menace potentielle pour la frontière planétaire**

ERC SUBSTANCE	HAZARD			Response Time (YR)			EXPOSURE				
	Chemical Reactivity/Genotoxicity			Classification	Confidence	Response Time	Classification	Confidence	Mobility (KM)		
No.	Classification	Confidence	Target	Classification	Confidence	Response Time	Classification	Confidence	CTD	Transport Medium	Exposure Scale
1	3	13	DNA+Protein	3	5	26	3	5	3163	Water	Global
2	3	2	DNA	3	5	18	3	5	2308	Water	Global
3	3	4	DNA	3	5	25	3	5	3163	Water	Global
4	3	4	DNA+Protein	3	5	24	3	5	2118	Water	Global
5	3	3	DNA	3	5	16	3	5	2063	Water	Global
6	3	3	DNA+Protein	3	5	18	3	5	2246	Water	Global
7	3	3	DNA	3	5	17	3	5	2124	Water	Global
8	3	3	DNA+Protein	3	5	20	3	5	2542	Water	Global
9	3	3	DNA	3	5	24	3	5	2992	Water	Global
10	3	3	DNA+Protein	3	5	19	3	5	2385	Water	Global
11	3	3	DNA+Protein	3	5	17	3	5	2200	Water	Global
12	3	3	DNA+Protein	3	5	26	3	5	3305	Water	Global
13	3	3	DNA+Protein	3	5	16	3	5	2004	Water	Global
14	3	3	DNA+Protein	3	5	19	3	5	2361	Water	Global
15	3	2	Protein	3	5	17	3	5	2200	Water	Global
16	3	3	DNA+Protein	3	5	30	3	5	3750	Water	Global
17	3	3	DNA+Protein	3	5	25	3	5	3136	Water	Global
18	3	3	DNA+Protein	3	5	26	3	5	3287	Water	Global
19	3	3	DNA+Protein	3	5	25	3	5	3087	Water	Global
20	3	3.5	DNA+Protein	3	5	32	3	5	3657	Water	Global

EN	FR
ERC SUBSTANCE	SUBSTANCE DE LA CRE
HAZARD	DANGER
EXPOSURE	EXPOSITION
Chemical Reactivity/Genotoxicity	Réactivité chimique/génotoxicité
Response Time (YR)	Temps de réponse (AN)
Mobility (KM)	Mobilité (km)
No.	N°
Classification	Classification
Confidence	Confiance
Target	Cible
Response Time	Temps de réponse
CTD	DPC
Transport Medium	Milieu de transport
Exposure Scale	Échelle de l'exposition
DNA+Protein	ADN + protéines
DNA	ADN
Protein	Protéines
Water	Eau
Global	Planétaire

Abréviations : AN = nombre d'années; DPC = distance de parcours caractéristique.

## 7. Rendement et conclusions

Bien que la première version de la CRE (CRE1) ait constitué une avancée considérable pour ce qui est de cibler les substances chimiques préoccupantes, elle peut néanmoins tenir lieu de preuve de concept ou d'effort initial de la part d'ECCC afin d'intégrer la science et les méthodes du XXI<sup>e</sup> siècle et de faire progresser la priorisation écologique fondée sur le risque. La CRE2 a considérablement évolué par rapport à la CRE1. Non seulement elle a maintenu les principes de la version précédente fondés sur le poids de la preuve, mais elle améliore également l'espace toxicologique et l'exposition tout en donnant plus de poids à la susceptibilité interspécifique lorsqu'il est question de relever les substances chimiques préoccupantes pour un large éventail d'échelles temporelles et spatiales. L'incorporation d'approches consensuelles utilisant la VET et d'autres concepts augmente la transparence de la pondération des données probantes, de sorte que la notion de « *meilleure science disponible pour une prise de décisions fondée sur des données probantes* » est maintenue et utilisée pour baliser d'éventuelles activités réglementaires.

On a conçu la CRE2 en mettant l'accent sur les 13 162 substances chimiques figurant sur la LIS canadienne qui n'ont pas été jugés prioritaires en 2006. Toutefois, on peut s'interroger sur son rendement à l'extérieur de cet espace chimique. Une forme d'analyse comparative des substances chimiques pourrait être utile pour répondre à cette question. La figure 26 présente les résultats basés sur les risques pour les classes chimiques connues qui suscitent de nouvelles préoccupations : les acides perfluorés, les structures semblables aux BPA et les esters phosphatés organiques susceptibles d'être utilisés comme substances ignifuges de remplacement (n = 77). La figure 27 présente les résultats de la même analyse basée uniquement sur la classe de danger.

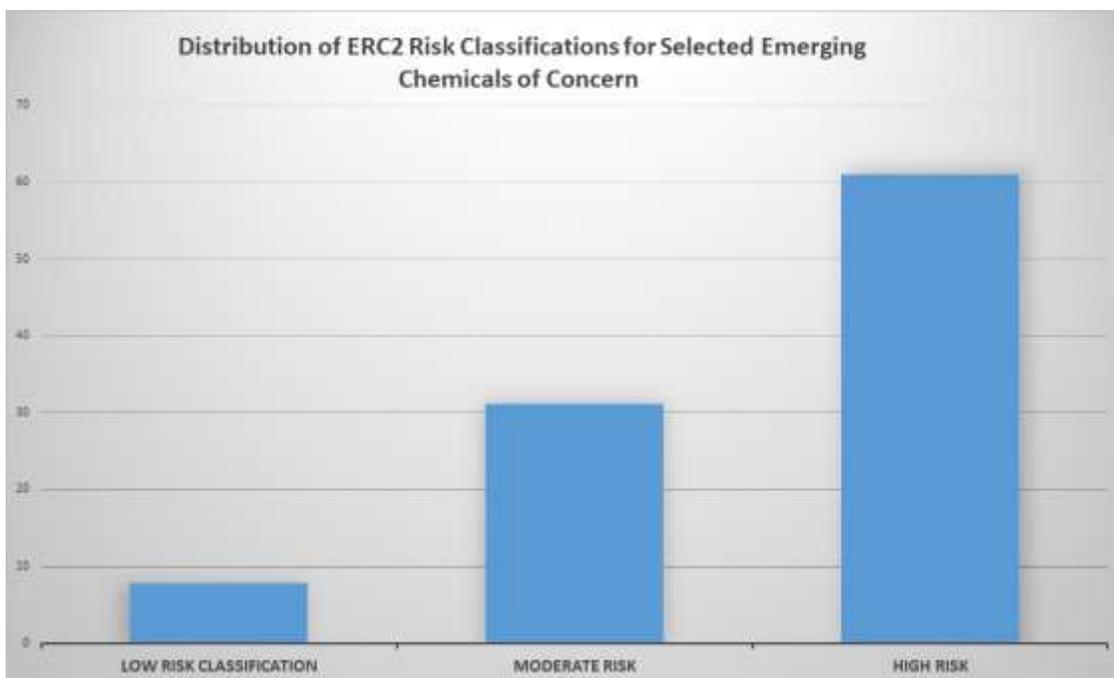


Figure 26 : Distribution (en %) des résultats de la classification du risque dans la CRE pour 77 substances chimiques préoccupantes émergentes sélectionnées

EN	FR
Distribution of ERC2 Risk Classification for Selected Emerging Chemicals of Concern	Distribution de la classification du risque dans la CRE2 pour des substances chimiques préoccupantes émergentes sélectionnées
LOW RISK CLASSIFICATION	RISQUE FAIBLE
MODERATE RISK	RISQUE MODÉRÉ
HIGH RISK	RISQUE ÉLEVÉ

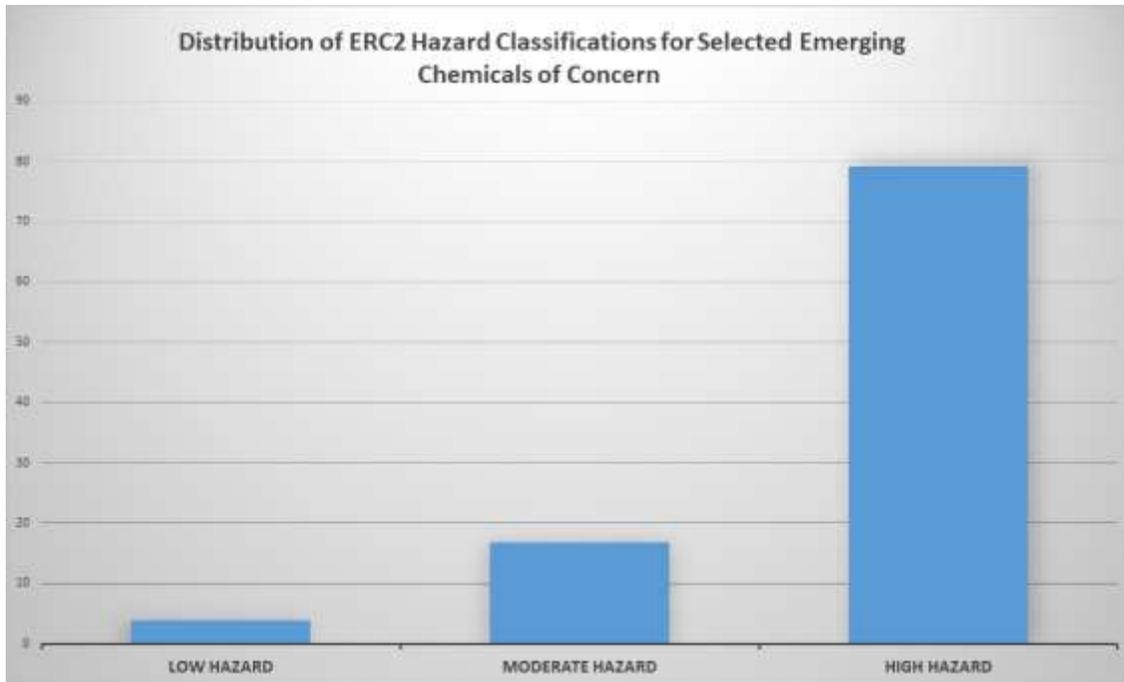


Figure 27 : Distribution (en %) des résultats de la classification du danger dans la CRE pour 77 substances chimiques préoccupantes émergentes sélectionnées

EN	FR
Distribution of ERC2 Hazard Classifications for Selected Emerging Chemicals of Concern	Distribution de la classification de danger dans la CRE2 pour des substances chimiques préoccupantes émergentes sélectionnées
LOW HAZARD	DANGER FAIBLE
MODERATE HAZARD	DANGER MODÉRÉ
HIGH HAZARD	DANGER ÉLEVÉ

Les deux figures ci-dessus permettent de conclure que la CRE2 est assez sensible pour tenir compte des substances chimiques émergentes préoccupantes sélectionnées (> 90 %) si les catégories de risque modéré et élevé sont regroupées et le risque afférent est pris en compte (figure 26). Un degré élevé de concordance avec la classification du danger est visible sur la figure 27 à plus de 90 %, de nouveau en combinant les substances des catégories de risque modéré et élevé. Les cotes de confiance à l'égard du risque et du danger varient parmi les 77 substances (de faible à très élevé), ce qui indique que l'on devrait recueillir beaucoup plus de données pour certaines de ces substances chimiques.

La figure 28 présente une comparaison de la classification du danger pour 29 « substances très préoccupantes » (*Substances of Very High Concern – SVHC*) selon le règlement REACH et jugées candidates en vue d’une autorisation en date de janvier 2021<sup>22</sup>, et contenues également dans la CRE2.

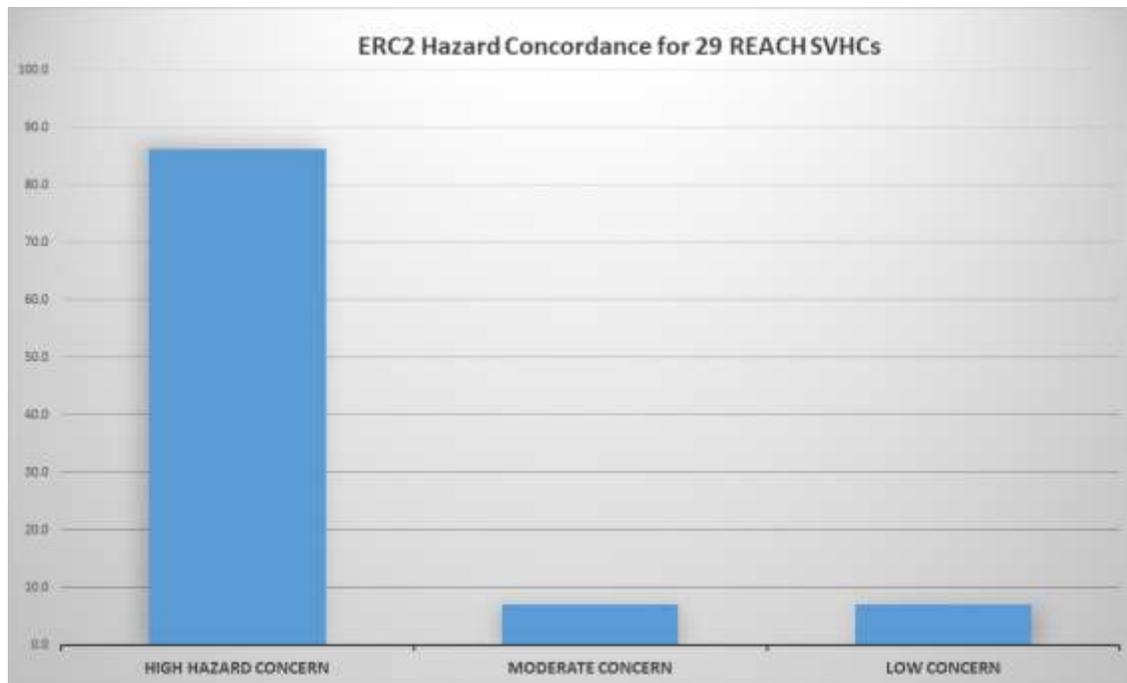


Figure 28 : Pourcentage de concordance de la classification du danger dans la CRE2 pour 29 substances répertoriées comme substances SVHC candidates dans l’UE

EN	FR
ERC2 Hazard Concordance for 29 REACH SVHCs	Concordance du danger dans la CRE2 pour 29 substances SVHC visées par le règlement REACH
HIGH HAZARD CONCERN	PRÉOCCUPATION ÉLEVÉE QUANT AU DANGER
MODERATE CONCERN	PRÉOCCUPATION MODÉRÉE
LOW CONCERN	PRÉOCCUPATION FAIBLE

Les résultats de la figure 28 montrent que peu importe la raison pour placer une substance sur la liste des candidats SVHC, qu’il s’agisse d’effets sur les humains ou d’effets sur l’environnement, la classification du danger de la CRE2 concorde avec près de 90 % avec les substances SVHC candidates dans REACH lorsque l’on fusionne les classes de danger modéré et élevé, ce qui appuie le concept de « toxicologique unique » préconisé dans la CRE2 ainsi que l’harmonisation réglementaire.

<sup>22</sup> [Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation – ECHA \(europa.eu\)](https://echa.europa.eu/fr/consultation-de-substances-candidates).

L'analyse comparative des substances peu préoccupantes est difficile, car peu de revues scientifiques ou de programmes de réglementation publient des listes de substances à faible risque qui seraient facilement accessibles à des fins d'analyse comparative. Hormis les listes de substances de faible priorité publiées par le gouvernement du Canada et provenant d'activités antérieures d'examen préliminaire rapide ou de la CRE1, et qui ne figurent pas dans la CRE2, on peut utiliser la liste des substances chimiques peu prioritaires de l'EPA qui ne font pas l'objet d'une évaluation plus poussée en vertu de la *Toxic Substances Control Act (TSCA)*<sup>23</sup>. La désignation de « substances chimiques de faible priorité » selon la TSCA est fondée sur le risque, et les résultats de la classification du risque de la CRE2 pour 18 des 20 substances chimiques de faible priorité selon la TSCA sont donc utilisés aux fins de comparaison (les 20 substances ne sont pas toutes contenues dans la CRE2). Le tableau 15 montre les résultats de cette comparaison. La CRE2 considérerait que 5 des 18 substances de la liste des substances faiblement prioritaires selon la TSCA présentent un risque faible. Les 18 substances ont toutes un potentiel d'exposition modéré ou faible selon la CRE2, ce qui est probablement comparable à l'évaluation des risques selon la TSCA.

Le manque de concordance entre la CRE2 et les 18 substances faiblement prioritaires selon la TSCA est principalement le résultat de la règle logique relativement prudente dans la CRE2 concernant la classification du danger et de l'exposition. En d'autres termes, une exposition de classe faible associée à un danger de classe élevée donne lieu à un risque de classe modérée selon la matrice de classification du risque de la CRE2. Cela explique que ~ 31 % des résultats sont différents (tableau 15). Cependant, cinq substances sont assorties de alertes signalant qu'il s'agit de substance chimique hautement ionisée, ce qui permet de croire que les résultats de risque modéré et élevé dans la CRE2 ne sont pas sans incertitude. Un peu plus de 50 % des substances étaient également assorties d'alertes sur la marge d'exposition, ce qui a entraîné la reclassification de l'exposition de faible à modérée selon les règles décrites pour le descripteur « marge d'exposition » et la classe d'exposition finale.

---

<sup>23</sup> [Low-Priority Substances under TSCA | Assessing and Managing Chemicals under TSCA | US EPA.](#)

Tableau 15 : Comparaison des désignations de substance faiblement prioritaire selon la TSCA et de la classification du risque dans la CRE2

CAS	Chemical Name	ERC2 Risk Classification	ERC2 Hazard Classification	ERC2 Exposure Classification	Evaluation Flags	Margin of Exposure Fl
90802	);gluconic acid, .deli	Low	Low	Low		
105533	iethyl ester;diethyl	High	High	Moderate		MoE
108598	ester;memalonat;pi	Moderate	Moderate	Moderate		MoE
109433	:canedioate;sebacic	Moderate	Moderate	Moderate		MoE
110985	propanol, 1,1'-oxybi	Low	Low	Low		
111013	23-hexamethyl-;2,6,	High	Moderate	High		MoE
112925	ctadecanol;octadeca	High	High	Moderate		MoE
299274	s,4r,5r)-2,3,4,5,6-per	Moderate	High	Low	>=99% fraction ionized	
299285	n bis[(2r,3s,4r,5r)-2,3	Moderate	High	Low	>=99% fraction ionized	
526954	cid, d-;gluconic acid :	High	High	Moderate	>=99% fraction ionized	MoE
527071	-2,3,4,5,6-pentahydr	High	High	Moderate	>=99% fraction ionized	MoE
629969	osan-1-ol;eicosanol	Moderate	Moderate	Moderate		MoE
661198	locosanol;docosan-1	Low	Moderate	Low		
4435534	3-methoxybutyl acet	Low	Low	Low		
24800440	nethyl-1,2-ethanedi	Low	Low	Moderate		MoE
25265718	-2(methyl-2) oxybis;	Moderate	Moderate	Moderate		MoE
31138655	non-preferred name	Moderate	High	Low	>=99% fraction ionized	
88917220	-(2-methoxymethyl	Moderate	High	Low		

EN	FR
CAS	N° CAS
Chemical Name	Nom de la substance chimique
ERC2 Risk Classification	Classification du risque dans la CRE2
ERC2 Hazard Classification	Classification du danger dans la CRE2
ERC2 Exposure Classification	Classification de l'exposition dans la CRE2
Evaluation Flags	Alertes d'évaluation
Margin of Exposure Fl	Alerte de marge d'exposition
Low	Faible
Moderate	Modérée
High	Élevée
>=99% fraction ionized	≥ 99 % de fraction ionisée
MoE	ME

## 8. Incertitudes restantes

Les méthodes utilisées dans la CRE2 s'appuient sur des sources de données pondérées, et l'incertitude est prise en compte dans l'établissement des priorités par le recours à des cotes de confiance et des approches consensuelles. Néanmoins, l'incertitude est inhérente à l'évaluation des effets sur l'environnement étant donné le manque de spécificité des espèces, ainsi que la qualité et la quantité des données sur l'environnement. Il subsiste donc une incertitude dans certains aspects clés de la CRE2. Tout d'abord, la formation de relations plausibles entre les effets mécanistes et la causalité est basée sur un espace de danger défini et des relations clés utilisant les descripteurs de danger. Lorsque les effets nocifs ne peuvent pas être expliqués par de telles relations plausibles, les effets *in vivo* observés sont signalés comme étant « non confirmés » et sont potentiellement le résultat d'un mécanisme inconnu qui n'est pas inclus dans ceux qui définissent l'espace toxicologique pour l'établissement des profils de danger. Cela s'applique principalement aux descripteurs « relations médiées par des récepteurs » et « réactivité chimique/génotoxicité », mais également au descripteur « Mda ». Les données *in vivo* (prévues et observées) sont utilisées pour déterminer les modes d'action spécifiques et non spécifiques, et on doit noter que le Mda spécifique sélectionné peut ne pas expliquer nécessairement la puissance de la CEI<sub>50</sub> *in vivo* dans l'approche consensuelle pour les Mda.

Les UVCB dont on a établi le profil dans la CRE2 sont une autre source d'incertitude. Actuellement, près de 1 000 substances UVCB ayant une structure chimique ont des résultats qui ne sont pas disponibles dans la CRE2. Il s'agit de véritables inconnues et pour ces substances il n'est pas possible d'obtenir aisément des données sur leur devenir, leur comportement et leur toxicité à des fins de priorisation. Comme il est indiqué à la section 3.2, les résultats pour les UVCB ont fait l'objet de profils établis dans la CRE2 selon une approche fondée sur les composants représentatifs. Cela peut être considéré comme une solution pratique pour traiter des milliers d'UVCB au stade de la priorisation, mais il faut souligner de nouveau qu'un seul composant, même s'il est sélectionné comme le pire cas raisonnable, peut ne pas refléter le comportement de l'UVCB en tant que mélange complexe.

La CRE2 contient un faible pourcentage de substances chimiques organiques ionogènes (PCOI) dont une fraction importante existe sous forme ionisée à pH interne et à un pH pertinent pour l'environnement (pH de 7,4). Environ 25 % des PCOI ont une fraction neutre < 1 %. Il y a également un faible pourcentage de substances dans la CRE2 qui devraient être distribuées dans le plasma sanguin des organismes (~ 1 %), beaucoup d'entre elles étant des substances chimiques chargées en permanence tels que les ammoniums quaternaires et les acides forts. Les résultats de la CRE2 pour ces substances présentent une plus grande incertitude que pour celles dont la fraction sous forme neutre est plus grande, car la toxicocinétique est souvent tributaire de la forme neutre d'une substance (p. ex., les amines alkyles). Bien que certaines approches *in silico* dans la CRE2 puissent s'appliquer aux PCOI (p. ex., RAIDAR v3.0), de nombreux modèles de type QSAR nécessitent des intrants pour la forme neutre. Les résultats des PCOI ayant une fraction neutre faible ou nulle sont donc généralement l'objet d'une interprétation prudente pour les formes anioniques, mais ces formes peuvent se rapprocher du comportement de la forme cationique d'après la comparaison des propriétés physico-chimiques si on utilise les espèces

neutres plutôt que les espèces cationiques. Le pourcentage des PCOI, qui sont ici définis comme des PCOI chargés en permanence et ceux ayant une forme ionogène à 99 % ou plus (pH = 7,4), est donné à l'annexe XII.

À la section 3.3 et à l'annexe II, des règles sont décrites pour calculer les résultats ADME qui indiquent une faible perméabilité et/ou biodisponibilité et pour les substances chimiques distribuées dans le plasma. Comme pour les substances chimiques hautement ionisées, il existe une incertitude quant aux résultats de la CRE2 pour les substances assorties des alertes figurant dans le tableau principal des résultats (annexe XII) et comme il est indiqué dans la comparaison TSCA-CRE2 ci-dessus. Bien que ces alertes n'aient aucune incidence directe sur les résultats de la CRE2, les futures activités réglementaires proposées tiendront compte de ces alertes lors de la détermination des substances relevées en vue d'une évaluation supplémentaire et d'une collecte de données. Cela pourrait entraîner une reclassification ultérieure des résultats de la CRE2 pour ces substances.

On s'est efforcé de produire un système de priorisation qui utilise de nombreuses sources de données pour éclairer la prise de décisions fondée sur des données probantes (annexe I). Néanmoins, il n'a pas été possible, dans la pratique, d'effectuer une recherche approfondie dans la littérature, substance par substance, sur les dangers et l'exposition pour les 13 162 substances chimiques. Les renseignements contenus dans les bases de données offrant des capacités de recherche par lots et les outils *in silico* capables de traiter des milliers de substances chimiques par lots également ont constitué la principale source d'information pour la CRE2. Il est donc admis qu'on ne disposera pas de certaines données concernant des substances individuelles pour réaliser la CRE2. Ces données pourraient être ajoutées lors de futures mises à jour de la CRE2 et pourraient avoir une incidence sur les résultats actuels de la CRE2.

Enfin, les données sur les quantités de substances chimiques ont été extrapolées à partir des quantités (en tonnes) déclarées en 1986 pour 97 % des substances visées par la CRE2. Les quantités de substances chimiques extrapolées sont, dans l'ensemble, jugées de modérément à très incertaines, car un pourcentage important (40-50 %) des substances dans la CRE2 ne sont probablement plus commercialisées au Canada. D'après l'analyse des quantités de substances chimiques faite par ECCC et décrite à la section 3.5.3.3, les tonnages actuellement extrapolés devraient être inférieurs par un facteur de 5 ou moins à toute donnée actualisée sur les quantités dans 80 % des cas, et inférieurs par un facteur de 10 dans 95 % des cas. L'utilisation des quantités extrapolées a des effets directs sur les descripteurs « profil d'émission » et « marge d'exposition ». La cote de confiance de ces descripteurs a été pondérée à la baisse en conséquence. Cependant, ces extrapolations ont peu d'impact sur les cotes de confiance à l'égard de l'exposition totale, car la plupart des cotes de confiance pour l'exposition sont faibles au départ (ce qui reflète la confiance à l'égard des données *in silico*). Par conséquent, pour les exemples utilisés à la section 6.0, où on propose l'évaluation comme activité réglementaire future, une première étape de cette activité d'évaluation consistera à recueillir des données sur les quantités de substances chimiques et éventuellement sur leur profil d'utilisation pour affiner ces résultats.

## 9. Références

Ames Test ISSSTY [database of *in vitro* mutagenicity results (Ames test) results]. 2011. Ver. V4b. Rome (IT): Istituto Superiore di Sanità (ISS); Liebefeld (CH): Federal Office of Public Health. Benigni R, Battistelli CL, Bossa C, Tcheremenskaia O, Crettaz P. 2013. New perspectives in toxicological information management, and the role of ISSTOX databases in assessing chemical mutagenicity and carcinogenicity. *Mutagenesis*. 28(4):401-409]. (disponible en anglais seulement)

Ankley GT, Bennett RS, Erickson RJ, Hoff DJ, Hornung MW, Johnson RD, Mount DR, Nichols JW, Russom CL, Schmieder PK, et al. 2010. [Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment](#). *Environ Toxicol Chem*. 29(3):730-41. (disponible en anglais seulement)

Ankley GT, Gray LE. 2013. [Cross-species conservation of endocrine pathways: a critical analysis of tier 1 fish and rat screening assays with 12 model chemicals](#). *Environ Toxicol Chem*. 32(5):1084-1087. (disponible en anglais seulement)

[ARC] ARC Arnot Research & Consulting. 2014. Parameterization and application of the RAIDAR model to support prioritization and assessment of substances. Gatineau (QC): Environnement Canada. (disponible en anglais seulement)

[ARC] ARC Arnot Research & Consulting. 2018. Generation of physical-chemical property data and the application of models for estimating fate and transport and exposure and risk potential for organic substances on the Canadian DSL. Gatineau (QC): Environnement et Changement climatique Canada. (disponible en anglais seulement)

Armitage J, Arnot JA, Bonnell M. 2018. Comparing mode of action (MOA) classification using body residues, membrane concentrations and chemical activity for chemical prioritization. Abstracts, 39th Annual Meeting, Society of Environmental Toxicology and Chemistry Sacramento. 4-8 novembre. Sacramento, CA, États-Unis. (disponible en anglais seulement)

Arnot JA. 2011. Updating the RAIDAR and FHX models to aid in the prioritization and assessments of chemicals including ionisable substances. Draft Technical Report. Ottawa (ON): Santé Canada. p. 39. (disponible en anglais seulement)

Arnot JA, Brown TN, Wania F. 2014. Estimating screening-level organic chemical half-lives in humans. *Environ Sci Technol*. 48:723-730. (disponible en anglais seulement)

Arnot JA, Gobas FAPC. 2004. A food web bioaccumulation model for organic chemicals in aquatic ecosystems. *Environ Toxicol Chem*. 23(10):2343-2355. (disponible en anglais seulement)

Arnot JA, Gouin T, Mackay D (Canadian Environmental Modelling Network (CEMN, Trent University, Peterborough, ON). 2005. Development and fate of models of chemical fate in Canada. Practical methods for estimating environmental biodegradation rates. Gatineau (QC): Environnement Canada. Report No. 200503. 50 p. (disponible en anglais seulement)

Arnot JA, Mackay D. 2008. Policies for chemical hazard and risk priority setting: can persistence, bioaccumulation, toxicity and quantity information be combined? *Environ Sci Technol.* 42(13):4648-4654. (disponible en anglais seulement)

Arnot JA, Mackay D, Webster E, Southwood J. 2006. Screening level risk assessment model for chemical fate and effects in the environment. *Environ Sci Technol.* 40:2316-2323. (disponible en anglais seulement)

Aronson D, Boethling R, Howard P, Stiteler W. 2006. Estimating biodegradation half-lives for use in chemical screening. *Chemosphere.* 63(11):1953-1960. (disponible en anglais seulement)

Arthur K, Limpus C, Balazs GH, Capper A, Udy, J, Shaw G, Keuper-Bennett U, Bennett P. 2008. The exposure of green turtles (*Chelonia mydas*) to tumour promoting chemicals produced by the cyanobacterium *Lyngbya majuscula* and their potential role in the aetiology of fibropapillomatosis. *Harmful Algae.* 7(1):114–125. (disponible en anglais seulement)

Backhaus T, Faust M. 2012. Predictive environmental risk assessment of chemical mixtures: a conceptual framework. *Environ Sci Technol.* 46:2564-2573. (disponible en anglais seulement)

Baron MG, Lilavois CR, Martin TM. 2015. MOATox: A comprehensive mode of action and acute toxicity database for predictive model development. *Aquat Toxicol.* 161:102-107. (disponible en anglais seulement)

Bauer F, Thomas PC, Fouchard SY, Neunlist SJM. 2018. [A new classification algorithm based on mechanisms of action](#). *Comput Toxicol.* 5:8-15. (disponible en anglais seulement)

Becker RA, Friedman KP, Simon TW, Marty MS, Patlewicz G, Rowlands JC. 2015. [An exposure activity profiling method for interpreting high-throughput screening data for estrogenic activity—Proof of concept](#). *Regul Toxicol Pharmacol.* 71(3):398-408. (disponible en anglais seulement)

Belanger S, Sanderson H, Embry M, DeZwart D, Farr B, Gutsell S, Haider M, Sternberg R, Wilson P. 2015. It is time to develop ecological thresholds of toxicological concern to assist environmental hazard assessment. *Environ Toxicol Chem.* 34(12):2864-2869. (disponible en anglais seulement)

Bennett DH, McKone TE, Matthies M, Kastenberg WE. 1998. General formulation of characteristic travel distance for semivolatile organic chemicals in a multimedia environment. *Environ Sci Tech.* 32(24):4023-4030. (disponible en anglais seulement)

Beyer A, Mackay D, Matthies M, Wania F, Webster E. 2000. Assessing long-range transport potential of persistent organic pollutants. *Environ Sci Tech.* 34:699-703. (disponible en anglais seulement)

Brown TN, Arnot JA, Wania F. 2012. Iterative fragment selection: A group contribution approach to predicting fish biotransformation half-lives. *Environ Sci Technol.* 46:8253-8260. (disponible en anglais seulement)

Canada. 1999. [Loi canadienne sur la protection de l'environnement \(1999\)](#). L.C. 1999, ch. 33. Gazette du Canada, Partie III, vol. 22, n° 3. <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/c-15.31/>.

Canada. 2000. Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : [Règlement sur la persistance et la bioaccumulation](https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2000-107/page-1.html). C.P. 2000-348, 29 mars, 2000, DORS/2000-107. <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2000-107/page-1.html>.

Connors KA, Beasley A, Barron MG, Belanger SE, Bonnell M, Brill JL, de Zwart D, Kienzler A, Krailler J, Otter R, et al. 2019. Creation of a curated aquatic toxicology database: EnviroTox. Environ Toxicol Chem. 38:1062-1073. (disponible en anglais seulement)

Cotterill JV, Palazzolo L, Ridgway C, Price N, Rorije E, Moretto A, Peijnenburg A, Eberini I. 2019. [Predicting estrogen receptor binding of chemicals using a suite of \*in silico\* methods – Complementary approaches of \(Q\)SAR, molecular docking and molecular dynamics](#). Toxicol App Pharmacol. 378:1-9. (disponible en anglais seulement)

Cousins IT, DeWitt JC, Glüge J, Goldenman G, Herzke D, Lohmann R, Ng CA, Scheringer M, Wang Z. 2020. The high persistence of PFAS is sufficient for their management as a chemical class. Environ Sci Process Impacts. 22(12):2307-2312. doi: 10.1039/d0em00355g. (disponible en anglais seulement)

de Wolf W, Siebel-Sauer A, Lecloux A, Koch V, Holt M, Feijtel T, Comber M, Boeije G. 2005. Mode of action and aquatic exposure thresholds of no concern. Environ Toxicol Chem. 24(2):479-485. (disponible en anglais seulement)

Diamond ML, de Wit CA, Molander S, Scheringer M, Backhaus T, Lohmann R, Arvidsson R, Bergman Å, Hauschild M, Holoubek I, et al. 2015. Exploring the planetary boundary for chemical pollution. Environ Internat. 78:8-15. (disponible en anglais seulement)

Dimitrov, S, Detroyer A, Piroird C, Gomes C, Eilstein J, Pauloin T, Kuseva C, Ivanova H, Popova I, Karakolev Y, et al. 2016. [Accounting for data variability, a key factor in \*in vivo/in vitro\* relationships: application to the skin sensitization potency \(\*in vivo\* LLNA versus \*in vitro\* DPRA\) example](#). J Appl Toxicol. 36(12):1568-1578. (disponible en anglais seulement)

Dyer S, Warne MSJ, Meyer JS, Leslie HA, Escher BI. 2010. Tissue residue approach for chemical mixtures. Integ Environ Assess Manage. 7(1):99-115. (disponible en anglais seulement)

[EC, SC] Environnement Canada, Santé Canada. 2015. [Approche proposée pour l'évaluation des risques cumulatifs suscités par certains phtalates en vertu du Plan de gestion des produits chimiques](#). Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[ECCC] Environnement Changement climatique Canada. 2016. [Document sur l'approche scientifique : classification du risque écologique des substances organiques](#). Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[Cadre de gestion des risques du dinosébé.](#)

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [modifié le 12 mars 2017]. [Catégorisation](#). Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2019. [Approches nouvelles pour l'intégration du devenir des produits chimiques et des échelles spatiales et temporelles dans](#)

[l'évaluation de l'exposition. Exposé des objectifs - les 12 et 13 juin 2019 - Comité scientifique sur le Plan de gestion des produits chimiques.](#) Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2019. [Dinosèbe - Canada.ca.](#) Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2020. [Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation.](#) Helsinki (Finlande), ECHA.

Elison EA, Api A-M, Becker RA., Efremenko AY, Gadhia S, Hack CE, Hewitt NJ, Varcin M, Schepky. 2021. Internal Threshold of Toxicological Concern (iTTC): Where We Are Today and What Is Possible in the Near Future. *Frontiers in Toxicology*. 2: 621541. (disponible en anglais seulement)

Endo S, Escher BI, Goss KU. 2011. Capacities of membrane lipids to accumulate neutral organic chemicals. *Environ Sci Technol*. 45:5912-5921. (disponible en anglais seulement)

Escher BI, Ashauer R, Dyer S, Hermens JLM, Lee J-H, Leslie HA, Mayer P, Meador JP, Warne MSJ. 2011. Crucial role of mechanisms and modes of toxic action for understanding tissue residue toxicity and internal effect concentrations of organic chemicals. *Integr Environ Assess Manag*. 7(1):28-49. (disponible en anglais seulement)

Franco A, Trapp S. 2010. A multimedia activity model for ionizable chemicals: Validation study with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, aniline, and trimethoprim. *Environ Toxicol Chem*. 29(4):789-799. (disponible en anglais seulement)

Gallagher SS, Rice GE, Scarano LJ, Teuschler LK, Bollweg G, Martin L. 2015. [Cumulative risk assessment lessons learned: a review of Case studies and issue papers.](#) *Chemosphere*. 120:697-705. (disponible en anglais seulement)

Gerberick GF, Vassallo JD, Bailey RE, Chaney JG, Morrall SW, Lepoittevin JP. 2004. Development of a peptide reactivity assay for screening contact allergens. *Toxicol Sci*. 81:332-343. (disponible en anglais seulement)

Gouin T, Wania F. 2007. [Time trends of Arctic contamination in relation to emission history and chemical persistence and partitioning properties.](#) *Environ Sci Technol*. 41(17):5986-92. (disponible en anglais seulement)

Jaworska J, Natsch A, Ryan C, Strickland J, Ashikaga T, Miyazawa M. 2015. [Bayesian integrated testing strategy \(ITS\) for skin sensitization potency assessment: a decision support system for quantitative weight of evidence and adaptive testing strategy.](#) *Arch Toxicol*. 89(12):2355-2383. (disponible en anglais seulement)

Karickhoff SW. 1981. Semiempirical estimation of sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments and soils. *Chemosphere*. 10:833-849. (disponible en anglais seulement)

Kienzler A, Connors KA, Bonnell M, Barron MG, Beasley A, Inglis CG, Norberg-King TJ, Martin T, Sanderson H, Vallotton N, et al. 2019. [Mode of action classifications in the EnviroTox database:](#)

[Development and implementation of a consensus MOA classification](#). Environ Toxicol Chem. 38:2294-2304. (disponible en anglais seulement)

Kirkland D. 1998. Chromosome aberration testing in genetic toxicology—past, present and future. Mutat Res-Fund Mol M. 404(2):173-185. (disponible en anglais seulement)

Książek P, Bryl K. 2015. [Molecular docking reveals binding features of estrogen receptor beta selective ligands](#). Curr Comput Aided Drug Des. 11(2):137-51. (disponible en anglais seulement)

LaLone CA, Villeneuve DL, Lyons D, Helgen HW, Robinson SL, Swintek JA, Saari TW, Ankley GT. 2016. [Editor's highlight: sequence alignment to predict across species susceptibility \(SeqAPASS\): A web-based tool for addressing the challenges of cross-species extrapolation of chemical toxicity](#). Toxicol Sci. 153(2):228-45. (disponible en anglais seulement)

Leeman WR, Krul L, Houben GF. 2014. Reevaluation of the Munro dataset to derive more specific TTC thresholds. Regul Toxicol Pharmacol. 69(2):273-8. (disponible en anglais seulement)

Mackay D. 2001. Multimedia Environmental Models - The Fugacity Approach. 2nd Ed. Boca Raton (FL): CRC Press. 272 p. (disponible en anglais seulement)

Mackay D, Arnot JA, Petkova EP, Wallace KB, Call DJ, Brooke LT, Veith GD. 2009. The physicochemical basis of QSARs for baseline toxicity. SAR QSAR Environ Res. 20(4):393-414. (disponible en anglais seulement)

Mackay D, Di Guardo A, Paterson S, Cowan C. 1996. Evaluating the environmental fate of a variety of types of chemicals using the EQC model. Environ Toxicol Chem. 15:1627-1637. (disponible en anglais seulement)

Mackay D, Hughes DM, Romano M, Bonnell M. 2014. The role of persistence in chemical evaluations. Integr Environ Assess Manag. 10(4):588–594. (disponible en anglais seulement)

Mackay D, Reid LK. 2008. Local and distant residence times of contaminants in multi-compartment models. Part I: A review of the theoretical basis. Environ Pollut. 156:1196-1203. (disponible en anglais seulement)

MacLeod M, Breitholtz M, Cousins IT, de Wit CA, Persson LM, Rudén C, McLachlan MS. 2014. [Identifying chemicals that are planetary boundary threats](#). Environ Sci Technol. 48:11057–11063. (disponible en anglais seulement)

Maeder V, Escher BI, Scheringer M, Hungerbühler K. 2004. Toxic ratio as an indicator of the intrinsic toxicity in the assessment of persistent, bioaccumulative, and toxic chemicals. Environ Sci Technol. 38(13):3659-3666. (disponible en anglais seulement)

Mansouri K, Grulke CM, Judson RS, Williams AJ. 2018. OPERA models for predicting physicochemical properties and environmental fate endpoints. J Cheminform. 10(1):10. (disponible en anglais seulement)

Martin TM, Young DM, Lilavois CR, Barron MG. 2015. Comparison of global and mode of action–based models for aquatic toxicity. SAR QSAR Environ Res. 26:245–262. (disponible en anglais seulement)

Matthies M, Solomon K, Vighi M, Gilman A, Tarazona JV (2016). [The origin and evolution of assessment criteria for persistent, bioaccumulative and toxic \(PBT\) chemicals and persistent organic pollutants \(POPs\)](#). Environ Sci Process Impacts. 18:1114–1128. (disponible en anglais seulement)

Matthiessen P, Ankley GT, Biever RC, Bjerregaard P, Borgert C, Brugger K, Blankinship A, Chambers J, Coady KK, Constantine L, et al. 2017. [Recommended approaches to the scientific evaluation of ecotoxicological hazards and risks of endocrine-active substances](#). Integr Environ Assess Manag. 13:267-279. (disponible en anglais seulement)

Mayer P, Reichenberg F. 2006. Can highly hydrophobic organic substances cause aquatic baseline toxicity and can they contribute to mixture toxicity? Environ Toxicol Chem. 25:2639-2644. (disponible en anglais seulement)

McCarty LS, Arnot JA, Mackay D. 2013. Evaluation of critical body residue for acute narcosis in aquatic organisms. Environ Toxicol Chem. 32(10):2301-2314. (disponible en anglais seulement)

McCarty LS, Mackay D. 1993. Enhancing ecotoxicological modeling and assessment: critical body residues and modes of toxic action. Environ Sci Technol. 27(9):1719-1728. (disponible en anglais seulement)

McLachlan MS, Kierkegaard A, Radke M, Sobek A, Malmvärn A, Alsberg T, Arnot JA, Brown TN, Wania F, Breivik K, et al. 2014. Using model-based screening to help discover unknown environmental contaminants. Environ Sci Technol. 48:7264–7271. (disponible en anglais seulement)

Mekenyan O, Dimitrov S, Serafimova R, Thompson E, Kotov S, Dimitrova N, Walker J. 2004. Identification of the structural requirements for mutagenicity by incorporating molecular flexibility and metabolic activation of chemicals I: TA100. Chem Res Toxicol. 17:753-766. (disponible en anglais seulement)

Mekenyan O, Serafimova R. 2009. Endocrine Disruption Modeling. Boca Raton (FL): CRC Press. Chapter, Mechanism-based modeling of estrogen receptor binding affinity a COREPA Implementation. p. 259-293. (disponible en anglais seulement)

Mekenyan O, Todorov M, Serafimova R, Stoeva S, Aptula A, Finking R, Jacob E. 2007. Identifying the structural requirements for chromosomal aberration by incorporating molecular flexibility and metabolic activation of chemicals. Chem Res Toxicol. 20:1927–1941. (disponible en anglais seulement)

Micronucleus ISSMIC [database of *in vivo* micronucleus mutagenicity assay results]. 2011. Ver. v4b. Rome (IT): Istituto Superiore di Sanità (ISS); Liebefeld (CH): Federal Office of Public Health. [Benigni R, Battistelli CL, Bossa C, Tcheremenskaia O, Crettaz P. 2013. New perspectives in toxicological information management, and the role of ISSTOX databases in assessing chemical mutagenicity and carcinogenicity. Mutagenesis. 28(4):401-409]. (disponible en anglais seulement)

Moore DRJ, Breton RL, MacDonald DB. 2003. [A comparison of model performance for six quantitative structure-activity relationship packages that predict acute toxicity to fish](#). Environ Toxicol Chem. 22:1799-1809. (disponible en anglais seulement)

Muir DCG, Howard PH. 2006. [Are there other persistent organic pollutants? A challenge for environmental chemists](#). Environ Sci Technol. 40:7157–7166. (disponible en anglais seulement)

Natsch A, Emter R, Gfeller H, Haupt T, Ellis G. 2015. Predicting skin sensitizer potency based on *in vitro* data from KeratinoSens and kinetic peptide binding: global versus domain-based assessment. Toxicol Sci. 143(2):319-332. (disponible en anglais seulement)

Natsch A, Gfeller H. 2008. LC-MS-based characterization of the peptide reactivity of chemicals to improve the *in vitro* prediction of the skin sensitisation potential. Toxicol Sci. 106:464-478. (disponible en anglais seulement)

Nendza M, Müller M, Wenzel A. 2014. [Discriminating toxicant classes by mode of action: 4. Baseline and excess toxicity](#). SAR QSAR Environ Res. 25(5):393-405. (disponible en anglais seulement)

[OECD] Organization for Economic Co-operation and Development. 2018. Prioritisation of chemicals using the integrated approaches for testing and assessment (IATA)-based ecological risk classification. Paris (FR): OECD, Environment Directorate. (Series on Testing and Assessment No. 291; Report No.: ENV/JM/MONO(2018)27, JT03435853). (disponible en anglais seulement)

[OECD] Organization for Economic Co-operation and Development. 2019. Guiding principles and key elements for establish a weight of evidence for chemical assessment. Paris (FR): OECD, Environment Directorate. (Series on Testing and Assessment No. 311; Report No.: ENV/JM/MONO(2019)31, JT03453231). (disponible en anglais seulement)

Pennington DW. 2001. An evaluation of chemical persistence screening approaches. Chemosphere. 44:1589-1601. (disponible en anglais seulement)

Princz J, Bonnell M, Ritchie E, Velicogna J, Robidoux P-Y, Scroggins R. 2014. Estimation of the bioaccumulation potential of a non-chlorinated bisphenol and an ionogenic xanthene dye to Eisenia andrei in field-collected soils, in conjunction with predictive *in silico* profiling. Environ Toxicol Chem. 33(2):308-316. (disponible en anglais seulement)

Reid LK, Mackay D. 2008. Local and distant residence times of contaminants in multi-compartment models. Part II: Application to assessing environmental mobility and long-range atmospheric transport. Environ Pollut. 156:1182-1189. (disponible en anglais seulement)

Reppas-Chrysovitsinos E, Sobek A, MacLeod M. 2018. [In silico screening-level Prioritization of 8468 chemicals produced in OECD countries to identify potential planetary boundary threats](#). Bull Environ Contam Toxicol. 100(1):134-146. (disponible en anglais seulement)

Richarz AN, Schultz TW, Cronin MTD, Enoch SJ. 2014. [Experimental verification of structural alerts for the protein binding of sulfur-containing chemicals](#). SAR QSAR Environ Res. 25(4):325-341. (disponible en anglais seulement)

Roberts DW, Schultz TW, Wolf EM, Aptula AO. 2010. Experimental reactivity parameters for toxicity modeling: application to the acute aquatic toxicity of S2 electrophiles to Tetrahymena pyriformis. Chem Res Toxicol. 23(1):228–234. (disponible en anglais seulement)

Rockstrom J, Steffen W, Noone K, Persson A, Chapin FS, Lambin EF, Lenton TM, Scheffer M, Folke C, Schellnhuber HJ, et al. 2009. Planetary boundaries: Exploring the safe operating space for humanity. *Ecol Soc.* 14(2):32. (disponible en anglais seulement)

Rowland MA, Perkins EJ, Mayo ML. 2017. [Physiological fidelity or model parsimony? The relative performance of reverse-toxicokinetic modeling approaches](#). *BMC Syst Biol.* 11:35. (disponible en anglais seulement)

Rüdel H, Körner W, Letzel T, Neumann M, Nödler K, Reemtsma T. 2020. [Persistent, mobile and toxic substances in the environment: a spotlight on current research and regulatory activities](#). *Environ Sci Eur.* 32:5. (disponible en anglais seulement)

Russom CL, Bradbury SP, Broderius SJ, Hammermeister DE, Drummond RA. 1997. Predicting modes of toxic action from chemical structure: acute toxicity in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ Toxicol Chem.* 16(5):948–967. (disponible en anglais seulement)

Salvito D, Fernandez M, Jenner K, Lyon DY, de Knecht J, Mayer P, MacLeod M, Eisenreich K, Leonards P, Cesnaitis R, et al. 2020. Improving the Environmental Risk Assessment of Substances of Unknown or Variable Composition, Complex Reaction Products, or Biological Materials. *Environ Toxicol Chem.* 39: 2097-2108. (disponible en anglais seulement)

Sapounidou M, Ebbrell DJ, Bonnell M, Campos B, Firman WB, Gutsell S, Hodges G, Roberts J, Cronin MTD. 2021. [Development of an enhanced mechanistically-driven mode of action classification scheme for adverse effects in environmental species](#). *Environ Sci Technol.* 55(3):1897-1907. (disponible en anglais seulement)

Sappington KG, Bridges TS, Bradbury SP, Erickson RJ, Hendriks KA, Lanno RP, Meador JP, Mount DR, Salazar MH, Spry DJ. 2010. Application of the tissue residue approach in ecological risk assessment. *Integr Environ Assess Manag.* 7(1):116–140. (disponible en anglais seulement)

Schmidt SN, Armitage JM, Arnot J, Kusk K, Mayer P. 2016. Linking algal growth inhibition to chemical activity: a tool for identifying excess toxicity [presentation]. Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC) Europe; 22-26 mai 2016; Nantes, France. (disponible en anglais seulement)

Schmidt SN, Mayer P. 2015. Linking algal growth inhibition to chemical activity: baseline toxicity required 1% of saturation. *Chemosphere.* 120:305-308. (disponible en anglais seulement)

Schultz TW, Sparfkin CL, Aptula AO. 2010. Reactivity-based toxicity modelling of five-membered heterocyclic chemicals: application to *Tetrahymena pyriformis*. *SAR QSAR Environ Res.* 21(7-8):681–691. (disponible en anglais seulement)

Serafimova R, Todorov M, Nedelcheva D, Pavlov T, Akahori Y, Nakai M, Mekenyan O. 2007. QSAR and mechanistic interpretation of estrogen receptor binding. *SAR QSAR Environ Res.* 18(3-4):1-33. (disponible en anglais seulement)

Serafimova R, Todorov, M, Pavlov T, Kotov S, Jacob E, Aptula A, Mekenyan O. 2007. Identification of the structural requirements for mutagenicity, by incorporating molecular flexibility and metabolic activation

of chemicals. II. General Ames mutagenicity model. Chem Res Toxicol. 20:662-676. (disponible en anglais seulement)

Seth R, Mackay D, Muncke J. 1999. estimating the organic carbon partition coefficient and its variability for hydrophobic chemicals. Environ Sci Technol. 33(14):2390-2394. (disponible en anglais seulement)

Stadnicka-Michalak J, Schirmer K. 2019. [In vitro-in vivo extrapolation to predict bioaccumulation and toxicity of chemicals in fish using physiologically based toxicokinetic models](#). Methods Pharmacol Toxicol. 44:1-30. (disponible en anglais seulement)

Stahl CH, Cimorelli AJ. 2013. A demonstration of the necessity and feasibility of using a clumsy decision analytic approach on wicked environmental problems. Integr Environ Assess Manag. 9(1):17-30. (disponible en anglais seulement)

Stroebe M, Scheringer M, Hungerbuhler K. 2004. Measures of overall persistence and the temporal remote state. Environ Sci Technol. 38(21):5665-5673. (disponible en anglais seulement)

Struijs J, Stoltenkamp J, Van de Meent D. 1991. A spreadsheet-based box model to predict the fate of xenobiotics from a municipal wastewater treatment plant. Wat Res. 25(7):891-900. (disponible en anglais seulement)

Suter II GW and Cormier SM. 2011. Why and how to combine evidence in environmental assessments: Weighing evidence and building cases. Sci Total Environ. 409: 1406-1417. (disponible en anglais seulement)

Tagliabue SG, Faber SC, Motta S, Denison MS, Bonati L. 2019. [Modeling the binding of diverse ligands within the Ah receptor ligand binding domain](#). Sci Rep. 9:10693. (disponible en anglais seulement)

[TIMES] [Tissue MEtabolism Simulator \[prediction module\]](#). 2016. Ver. 2.27.19. Bourgas (BG): University "Prof. Dr. Assen Zlatarov", Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

Todorov M, Mombelli E, Ait-Aissa S, Mekenyan O. 2011. Androgen receptor binding affinity: A QSAR evaluation. SAR QSAR Environ Res. 22(3-4):265-291. (disponible en anglais seulement)

Trapp S, Franco A, Mackay D. 2010. Activity-based concept for transport and partitioning of ionizing organics. Environ Sci Technol. 44(16):6123-6129. (disponible en anglais seulement)

[EPI Suite] [Estimation Program Interface Suite for Microsoft Windows \[estimation model\]](#). c2000-2012. Ver. 4.11. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. (disponible en anglais seulement)

Urbisch D, Mehling A, Guth K, Ramirez T, Honarvar N, Kolle S, Landsiedel R, Jaworska J, Kern P, Gerberick F, et al. 2015. Assessing skin sensitization hazard in mice and men using non-animal test methods. Regulat Toxicol Pharmacol. 71:337-351. (disponible en anglais seulement)

Van Leeuwen CJ, Vermeire TG, éditeurs. 2007. Risk assessment of chemicals: an introduction. 2nd ed. The Netherlands: Springer Dordrecht. 686 p. (disponible en anglais seulement)

Verhaar HJM, Solbe J, Speksnijder J, Van Leeuwen CJ and Hermens JLM. 2000. Classifying environmental pollutants: Part 3. External validation of the classification system. *Chemosphere*. 40:875-883. (disponible en anglais seulement)

Verhaar HJM, Van Leeuwen CJ, Hermens JLM. 1992. Classifying environmental pollutants. 1. Structure-activity relationships for prediction of aquatic toxicity. *Chemosphere*. 25:471-491. (disponible en anglais seulement)

Wang Z, Li Y, Ai C, Wang Y. 2010. [In silico prediction of estrogen receptor subtype binding affinity and selectivity using statistical methods and molecular docking with 2-arylnaphthalenes and 2-arylquinolines](#). *Int J Mol Sci*. 11(9):3434-3458. (disponible en anglais seulement)

Wania F. 2003. [Assessing the potential of persistent organic chemicals for long-range transport and accumulation in polar regions](#). *Environ Sci Technol*. 37:1344-1351. (disponible en anglais seulement)

Webster E, Mackay D, Wania F. 1998. Evaluating environmental persistence. *Environ Toxicol Chem*. 17(11):2148-2158. (disponible en anglais seulement)

Wegmann F, Cavin L, MacLeod M, Scheringer M, Hungerbuler K. 2009. [The OECD software tool for screening chemicals for persistence and long range transport potential](#). *Environ Model Software*. 24(2):228–237. (disponible en anglais seulement)

Williams ES, Berninger JP, Brooks BW. 2011. Application of chemical toxicity distributions to ecotoxicology data requirements under REACH. *Environ Toxicol Chem*. 30(8):1943-1954. (disponible en anglais seulement)

Wu S, Blackburn K, Amburgey J, Jaworska J, Federla T. 2010. A framework for using structural, reactivity, metabolic and physicochemical similarity to evaluate the suitability of analogs for SAR-based toxicological assessments. *Regulat Toxicol Pharmacol*. 56(1):67-81. (disponible en anglais seulement)

Zhang X, Sühring R, Serodio D, Bonnell M, Sundin N, Diamond M. 2016. Novel flame retardants: Estimating the physical-chemical properties and environmental fate of 94 halogenated and organophosphate PBDE replacements. *Chemosphere*. 144:2401-2407. (disponible en anglais seulement)

## 10. ANNEXE I : Résumé des outils *in silico* et des données empiriques utilisées dans la CRE2

Tableau 1 : Liste des sources de données *in silico*, *in vitro* et *in vivo* selon les descripteurs de la CRE2

Descripteur /utilisation dans la CRE2	Modèle <i>in silico</i>	Source de données empiriques /base de données	Version /date du modèle	Utilisation dans la CRE2
Propriétés physico-chimiques et estimation de la demi-vie	EPIWIN, TEST; ACD Labs; Arnot et al. 2005; ARC 2018	Boîte à outils QSAR de l'OCDE 4.3/4.4	4.11, 4.2.1, 2020.1.2	Intrants pour la modélisation du devenir, du comportement et de l'exposition dans plusieurs milieux; limites du domaine de modélisation pour la toxicité aiguë chez les poissons; ADME
ADME	Advanced Chemistry Development (ACD) / Percepta		2020.1.2	Volume de distribution (Vd); liaison aux protéines-plasma (LPP); taux d'absorption intestinale (Ka); constante de dissociation acide (pKa); fraction ionisée; inhibition du cytochrome P450; point de fusion; masse moléculaire
	Molecular Orbital PACKage (MOPAC)		2.29.1 / 2.30.1	Section efficace moléculaire (diamètre maximal [D <sub>max</sub> ], diamètre efficace [D <sub>eff</sub> ])
Toxicité médiée par des récepteurs	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Liaison aux récepteurs des œstrogènes OASIS		4.4	Interactions avec les récepteurs des œstrogènes (RE)
	Simulateur de métabolisme des tissus (modèle TIMES), liaison aux récepteurs des œstrogènes		2.29.1 / 2.30.1	Interactions avec les RE
	ACD Percepta, Liaison aux récepteurs des œstrogènes		2020.1.2	Interactions avec les RE

Descripteur /utilisation dans la CRE2	Modèle <i>in silico</i>	Source de données empiriques /base de données	Version /date du modèle	Utilisation dans la CRE2
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : US EPA rtER Expert System		4.4	Interactions avec les RE
	Projet <i>Collaborative Estrogen Receptor Activity Prediction Project</i> (CERAPP)		2.3	Interactions avec les RE
	Liaison avec les récepteurs des androgènes, TIMES		2.29.1	Interactions avec les récepteurs des androgènes (RA)
	<i>Collaborative Modeling Project for Androgen Receptor Activity</i> (CoMPARA)		2.3	Interactions avec les RA
	Base de données QSAR du Danemark : Inhibition de la peroxydase thyroïdienne (TPO) d'après Leadscope		3.5	Inhibition de la peroxydase thyroïdienne
	Inhibition de l'aromatase, TIMES		2.30.1	Stéroïdogénèse
	Liaison avec le récepteur d'aryl hydrocarboné, TIMES		2.29.1 / 2.30.1	Profil de liaison au récepteur d'aryl hydrocarboné
		Données pour la liaison aux RE selon la boîte à outils QSAR de l'OCDE <i>in vitro</i>	4.4	Liaison avec les RE <i>in vitro</i>
		Données observées par CERAPP <i>in vitro</i> pour les RE (liaisons, agonistes, antagonistes)	Sans objet (S.O.)	Liaisons, agonistes, antagonistes des RE <i>in vitro</i>

Descripteur /utilisation dans la CRE2	Modèle <i>in silico</i>	Source de données empiriques /base de données	Version /date du modèle	Utilisation dans la CRE2
		Données observées par CoMPARA <i>in vitro</i> pour les RA (liaisons, agonistes, antagonistes)	S.O.	Liaisons, agonistes, antagonistes des RA <i>in vitro</i>
		Liaisons avec les RE / RA observées <i>in vitro</i> , CERI, Japon	S.O.	Liaisons avec les RE et les RA <i>in vitro</i>
		Base de données <i>Endocrine Disruptor Knowledge Base</i> (EDKB) de la FDA américaine	S.O.	Liaisons avec les RE <i>in vitro</i>
		Inhibition de la peroxydase thyroïdienne (TPO) observée	S.O.	Inhibition TPO <i>in vitro</i>
<b>Réactivité chimique et génotoxicité</b>	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : alerte structurelle de liaison à l'ADN d'après l'OCDE		4.3 / 4.4	Réactivité chimique (paramètre agnostique)
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : alerte structurelle de liaison à l'ADN pour l'AC, OASIS		4.3 / 4.4	Mutagénicité
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : mutagénicité <i>in vitro</i> (Ames), ISS		4.3 / 4.4	Mutagénicité
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Alertes ADN pour AMES, OASIS		4.3 / 4.4	Mutagénicité

Descripteur /utilisation dans la CRE2	Modèle <i>in silico</i>	Source de données empiriques /base de données	Version /date du modèle	Utilisation dans la CRE2
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Essai du micronoyau (MNT), OASIS		4.3 / 4.4	Mutagénicité
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Alertes de mutagénicité <i>in vivo</i> (micronoyau), ISS		4.3 / 4.4	Mutagénicité
	Essai de mutation chez des rongeurs transgènes (TGR), TIMES		2.30.1	Mutagénicité
	Essai des comètes, TIMES		2.30.1	Mutagénicité
	Aberration chromosomique, TIMES		2.29.1	Mutagénicité
	Essai du micronoyau (MNT), TIMES		2.29.1	Mutagénicité
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Alerte structurale de liaison aux protéines, OASIS		4.3 / 4.4	Réactivité chimique (paramètre agnostique)
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Alertes de liaison aux protéines pour la sensibilisation cutanée selon le GSH		4.3 / 4.4	Réactivité chimique (paramètre agnostique)
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Alertes de liaison aux protéines pour la sensibilisation cutanée, OASIS		4.3 / 4.4	Réactivité chimique (paramètre agnostique)
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Liaison aux protéines, OASIS		4.3 / 4.4	Réactivité chimique (paramètre agnostique)

Descripteur /utilisation dans la CRE2	Modèle <i>in silico</i>	Source de données empiriques /base de données	Version /date du modèle	Utilisation dans la CRE2
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Liaison aux protéines, OCDE		4.3 / 4.4	Réactivité chimique (paramètre agnostique)
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Force de liaison aux protéines – Cys (DPRA 13 %)		4.3 / 4.4	Réactivité chimique (paramètre agnostique)
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Puissance de liaison aux protéines – Lys (DPRA 13 %)		4.3 / 4.4	Réactivité chimique (paramètre agnostique)
	Boîte à outils QSAR de l'OCDE : Puissance de liaison aux protéines, GSH		4.3 / 4.4	Réactivité chimique (paramètre agnostique)
	Profil de toxicité pour le développement et la reproduction (TDR)		1.4	TRD
		Boîte à outils QSAR de l'OCDE; bases de données, effets observés <i>in vitro</i> : ECHA REACH; génotoxicité, OASIS; mutagénicité bactérienne, ISSSTY; toxicité, MHLW Japon; génotoxicité et cancérogénicité, ECVAM; génotoxicité des pesticides, EFSA	4.4	IUCLID6 Picklist T143 v2.0 Mutation génique I Aberration chromosomique II (Japon, MHLW) Mutagénicité I (ECVAM) Aberration chromosomique I (OASIS) Aberration chromosomique V (ECVAM) Micronoyau I Aberration chromosomique IV (EFSA) Mutation génique II
<b>Mode d'action toxique</b>	Classification de la toxicité aiguë pour les espèces aquatiques, Verhaar (modifiée)		3.2	Détermination du mode d'action

Descripteur /utilisation dans la CRE2	Modèle <i>in silico</i>	Source de données empiriques /base de données	Version /date du modèle	Utilisation dans la CRE2
	Mode d'action de la toxicité aiguë pour les espèces aquatiques, OASIS		3.3	
	Outil d'évaluation du risque de l'EPA – ASTER – mode d'action		2.0	
	Logiciel d'estimation de la toxicité (TEST) – Classe de danger prévu		4.2	
	Mécanisme d'action iSafeRat		1.0	
	Découpleurs (MITOTOX)		1.0	
<b>Toxicité pour le réseau trophique</b>	Modèle RAIDAR (Évaluation, détermination et classement du risque) – Facteur d'évaluation du danger		3.0	
	QSAR IFS (sélection itérative des fragments) : Poissons et mammifères		B.0	Taux de métabolisation

Descripteur /utilisation dans la CRE2	Modèle <i>in silico</i>	Source de données empiriques /base de données	Version /date du modèle	Utilisation dans la CRE2
<b>Toxicité <i>in vivo</i> pour les mammifères (boîte à outils QSAR de l'OCDE)</b>		Danger TOX dans les aliments, EFSA ECHA REACH MUNRO non cancérigène EFSA Toxicité à doses répétées HESS ECOTOX Toxicité pour le développement ILSI Genotox et cancérigénicité ECVAM Génotoxicité des pesticides EFSA Micronoyau ISSMC Micronoyau OASIS Toxicité, MHLW Japon Base de données sur les rongeurs transgéniques ToxRefDB US-EPA Doses répétées Fraunhofer ITEM	Boîte à outils QSAR de l'OCDE 4.4	TRD, neurotoxicité
<b>Toxicité <i>in vivo</i> pour les espèces aquatiques (boîte à outils QSAR de l'OCDE)</b>		ECOTOX ECHA REACH Espèces aquatiques ECETOC Espèces aquatiques, ME, Japon Espèces aquatiques, OASIS Food TOX Danger EFSA	Boîte à outils QSAR de l'OCDE 4.4	Toxicité aiguë et chronique pour les espèces aquatiques (paramètres mortels et non mortels)
<b>Toxicité aiguë prévue pour les poissons (CL<sub>50</sub>)</b>	Système prédictif expert d'intelligence artificielle (AIEPS – <i>Artificial Intelligence Expert Predictive System</i> ); logiciel d'estimation de la toxicité (TEST), QSAR		3.0, 4.2.1; 4.11; ASTER 2012; 0,05; 5.01; 2020.1.2	CL <sub>50</sub> pour les poissons, méthodes d'établissement du MdA dans les résidus tissulaires

<b>Descripteur /utilisation dans la CRE2</b>	<b>Modèle <i>in silico</i></b>	<b>Source de données empiriques /base de données</b>	<b>Version /date du modèle</b>	<b>Utilisation dans la CRE2</b>
	d'établissement de MdA et de consensus; ECOSAR; ASTER; TIMES OASIS Mené tête-de-boule; TOPKAT; ACD Labs			
<b>Temps de réponse</b>	Évaluation, détermination et classement du risque (Système RAIDAR)		3.0	Calcul de la persistance globale ( $P_{gl}$ )
<b>Mobilité</b>	Évaluation, détermination et classement du risque (Système RAIDAR)		3.0	Calcul de la distance de parcours caractéristique
<b>Tonnage</b>		Données sur le tonnage des substances de la LIS canadienne de 1986	S.O.	Calcul du tonnage annuel moyen (kt/an); taux d'émissions prévus (kt / h)
<b>Exposition du réseau trophique</b>	Évaluation, détermination et classement du risque (Système RAIDAR)		3.0	Calcul des résidus tissulaires dans le réseau trophique
<b>Marge d'exposition</b>	Évaluation, détermination et classement du risque (Système RAIDAR)		3.0	Calcul des taux d'émission critiques
<b>Profil d'utilisation</b>	EXPOCAST de l'EPA des É.-U. modèle QSUR (relation quantitative structure-utilisation)	Chemical and Products Database de l'EPA des É.-U. (CPDat); analyse des profils d'utilisation par ECCC pour les substances chimiques de la LIS	2016; 2018; 2015	Profil d'utilisation connu et prévu des substances

## Références

[ACD/Percepta](#). c1997-2020. Toronto (ON): Advanced Chemistry Development, Inc. (disponible en anglais seulement)

[AIEPS] Artificial Intelligence Expert Predictive System. c2010-2012. Ver. 3.0. Gatineau (QC): Environment Canada. Model developed by Stephen Niculescu. (disponible en anglais seulement)

Akahori Y, Nakai M, Yamasaki K, Takatsuki M, Shimohigashi Y, Ohtaki M. 2008. [Relationship between the results of \*in vitro\* receptor binding assay to human estrogen receptor  \$\alpha\$  and \*in vivo\* uterotrophic assay: Comparative study with 65 selected chemicals](#). *Toxicol In vitro*. 22:225-231. (disponible en anglais seulement)

Ames Test ISSSTY [database of *in vitro* mutagenicity results (Ames test) results]. 2011. Ver. V4b. Rome (IT): Istituto Superiore di Sanità (ISS); Liebefeld (CH): Federal Office of Public Health. [Benigni R, Battistelli CL, Bossa C, Tcheremenskaia O, Crettaz P. 2013. New perspectives in toxicological information management, and the role of ISSTOX databases in assessing chemical mutagenicity and carcinogenicity. *Mutagenesis*. 28(4):401-409]. (disponible en anglais seulement)

[ARC] ARC Arnot Research & Consulting. 2018. Generation of physical-chemical property data and the application of models for estimating fate and transport and exposure and risk potential for organic substances on the Canadian DSL. Gatineau (QC): Environnement et Changement climatique Canada. (disponible en anglais seulement)

Arnot JA, Gouin T, Mackay D (Canadian Environmental Modelling Network (CEMN, Trent University, Peterborough, ON). 2005. Development and fate of models of chemical fate in Canada. Practical methods for estimating environmental biodegradation rates. Gatineau (QC): Environnement Canada. Report No. 200503. 50 p. (disponible en anglais seulement)

[ASTER] [Assessment Tools for the Evaluation of Risk](#). 2012. Ver 2.0. Duluth (MN): US Environmental Protection Agency, Mid-Continent Ecology Division. [accès restreint]. (disponible en anglais seulement)

Bassan A, Fioravanzo E, Pavan M, Stocchero M. 2011. [Applicability of physicochemical data, QSARs and read-across in Threshold of Toxicological Concern assessment](#). Parma (IT): European Food Safety Authority. (disponible en anglais seulement)

[CATALOGIC \[environmental fate and ecotoxicity model\]](#). 2014. Ver. 5.11.15. Bourgas (BG): University "Prof. Dr. Assen Zlatarov", Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[CERAPP] [Collaborative estrogen receptor activity prediction project](#). c2020. San Francisco (CA): OPEN structure–activity/property Relationship App (OPERA), Github, Inc. [Modèle décrit dans Mansouri K, Abdelaziz A, Rybacka A, Roncaglioni A, Tropsha A, Varnek A, Zakharov A, Worth A, Richard AM, Grulke CM, et al. 2016. [CERAPP: Collaborative estrogen receptor activity predication project](#). *Environ Health Persp*. 124(7):1023-1033.]. (disponible en anglais seulement)

[CHRIP] [Japanese Chemical Risk Information Platform Aquatic MoE. \[database\]](#). 2008. Ver. 1.3. Tokyo (JP): Ministère de l'Environnement, Institut national de technologie et d'évaluation. (disponible en anglais seulement)

[CoMPARA] [Collaborative modeling project for androgen receptor activity](#). c2020. San Francisco (CA): OPE structure–activity/property Relationship App (OPERA), Github, Inc. [Mansouri K, Kleinstreuer N, Grulke C, Richard A, Shah I, Williams AJ, Judson RS. 2018. [Virtual screening of chemicals for endocrine disrupting activity through CERAPP and CoMPARA projects \[poster\]](#). Society of Toxicology; 11-15 mars 2018; San Antonio, TX.]. (disponible en anglais seulement)

[DART] Developmental And Reproductive Toxicology Scheme. 2020. Ver. 1.4. Cincinnati (OH): Proctor & Gamble; Bourgas (BG): Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

Ding D, Xu L, Fang H, Hong H, Perkins R, Harris S, Bearden ED, Shi L, Tong W. 2010. [The EDKB: an established knowledge base for endocrine disrupting chemicals](#). BMC Bioinformatics. 11 Suppl 6:S5. (disponible en anglais seulement)

[ECETOC] European Center of Ecotoxicology and Toxicology. 2003. [Aquatic hazard assessment II](#). Technical report. Brussels (BG): European Center of Ecotoxicology and Toxicology. Report No.: 91. (disponible en anglais seulement)

[ECHA] [Agence européenne des produits chimiques](#). c2007-2020. Substances enregistrées database, Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques (REACH). Helsinki (Finlande), ECHA. [updated 2020 November 9.

[ECOSAR] [ECOLOGICAL Structure Activity Relationships Class Program \[estimation model\]](#). 2012. Ver. 1.11. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. (disponible en anglais seulement)

[ECOTOX] [ECOTOXicology database \[database\]](#). 2020. Ver. 5.3. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development; National Health and Environmental Effects Research Laboratory; Mid-Continent Ecology Division. [mis à jour le 15 décembre 2020]. (disponible en anglais seulement)

[EFSA] [European Food Safety Authority Genotoxicity Pesticides. \[database\]](#). 2017. Ver. 1.0. Parma (IT): European Food Safety Authority. [Metruccio F, Castelli I, Civitella C, Galbusera C, Galimberti F, Tosti L, Moretto A. 2017. Compilation of a database, specific for the pesticide active substance and their metabolites, comprising the main genotoxicity endpoints. EFSA supporting publication 2017. 125 p.] (disponible en anglais seulement)

[EFSA] [European Food Safety Authority OpenFoodTox. \[base de données\]](#). 2020. Parma (IT): Autorité européenne de sécurité des aliments. (disponible en anglais seulement)

Environnement Canada. 1988. Données de la Liste intérieure des substances (LIS), 1984-1986, recueillies en vertu du paragraphe 25(1) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1988), et

conformément au guide de déclaration à la Liste intérieure des substances [guide]. Données préparées par Environnement Canada.

[EPI Suite] [Estimation Program Interface Suite for Microsoft Windows \[estimation model\]](#). c2000-2012. Ver. 4.11. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. (disponible en anglais seulement)

[EURL EVCAM] [EU Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing. \[database\]](#). 2015. Ispra (IT): Commission européenne, Centre commun de recherche. (disponible en anglais seulement)

[HESS] [Hazard Evaluation Support System. \[database\]](#). 2010. Tokyo (JP): Safety Assessment Division, Chemical Management Center, National Institute of Technology and Evaluation (NITE). [Sakuratani Y, Zhang HQ, Nishikawa S, Yamazaki K, Yamada T, Yamada J, Gerova K, Chankov G, Mekenyan O, Hayashi M. 2013. Hazard Evaluation Support System (HESS) for predicting repeated dose toxicity using toxicological categories. SAR QSAR Environ Res. 24(5):351-363]. (disponible en anglais seulement)

[IFSAPP] [Iterative Fragment Selection – Fish](#). 2018. Toronto (ON): ARC Arnot Research. (disponible en anglais seulement)

[iSafeRat®] [in silico Algorithms For Environmental Risk And Toxicity](#). c2019. Ver. 1.0. L'Isle d'Abeau (FR): KREATiS. [accès restreint]. (disponible en anglais seulement)

[ISLI DevToxDB] [International Life Sciences Institute Developmental Toxicity Database. \[base de données\]](#). 2012. Washington (DC): International Life Sciences Institute. (disponible en anglais seulement)

[JECDB] [Japan Existing Chemical Database. \[base de données\]](#). 2018. Japon: Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être, Institut national des sciences de la santé, Division de l'évaluation des risques. (disponible en anglais seulement)

Lambert IB, Singer TM, Boucher SE, Douglas GR. 2005. [Detailed review of transgenic rodent mutation assays](#). Mutat Res. 590:1-280. (disponible en anglais seulement)

[Leadscope Enterprise \[data management and decision support platform\]](#). 2016. Ver. 3.5. Columbus (OH): Leadscope, Inc. [accès restreint]. (disponible en anglais seulement)

Micronucleus ISSMIC [database of *in vivo* micronucleus mutagenicity assay results]. 2011. Ver. v4b. Rome (IT): Istituto Superiore di Sanità (ISS); Liebefeld (CH): Federal Office of Public Health. [Benigni R, Battistelli CL, Bossa C, Tcheremenskaia O, Crettaz P. 2013. New perspectives in toxicological information management, and the role of ISSTOX databases in assessing chemical mutagenicity and carcinogenicity. Mutagenesis. 28(4):401-409]. (disponible en anglais seulement)

[MOPAC2016] [Molecular Orbital PACKage](#). 2016. Ver. 2.30.1. Colorado Springs (CO): Stewart Computational Chemistry. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox \[read-across tool\]](#). 2020. Ver. 4.4. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: Acute aquatic toxicity classification by Verhaar \(Modified\) \[endpoint-specific model\]](#). 2010. Ver. 3.2. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. [Verhaar HJM, van Leeuwen CJ, Hermens JLM. 1992. Classifying environmental pollutants. Chemosphere. 25(4):471-491.]. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: Acute aquatic toxicity MOA by OASIS \[endpoint specific model\]](#). 2010. Ver. 3.3. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: DNA alerts for AMES, CA and MNT by OASIS \[endpoint specific model\]](#). 2013. Ver. 2.7. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: DNA binding by OASIS \[mechanistic model\]](#). 2013. Ver. 1.7. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: DNA binding by OECD \[mechanistic model\]](#). 2010. Ver. 2.3. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques; Liverpool (UK): School of Pharmacy and Chemistry, Liverpool John Moores University. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: OASIS Estrogen Receptor Binding \[mechanistic model\]](#). 2011. Ver. 2.2. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: Protein binding alerts for skin sensitization according to GSH \[endpoint-specific model\]](#). 2017. Ver. 1.1. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: Protein binding by OASIS \[mechanistic model\]](#). 2010. Ver. 2.7. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: Protein binding by OECD \[mechanistic model\]](#). 2011. Ver. 2.3. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques; Liverpool (UK): School of Pharmacy and Chemistry, Liverpool John Moores University. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: Protein binding potency Cys \(DPRA 13%\) \[mechanistic model\]](#). 2012. Ver. 1.0. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: Protein binding potency GSH \[mechanistic model\]](#). 2011. Ver. 3.5. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[OECD QSAR Toolbox: Protein binding potency Lys \(DPRA 13%\) \[mechanistic model\]](#). 2012. Ver. 1.0. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[OPERA] [OPEn structure–activity/property Relationship App](#). c2020. San Francisco (CA): Github, Inc.  
[Mansouri K, Grulke CM, Judson RS, Williams AJ. 2018. [OPERA models for predicting physicochemical properties and environmental fate endpoints](#). J Cheminform. 10:10.]. (disponible en anglais seulement)

[RAIDAR] [Risk Assessment IDentification And Ranking](#) [fugacity-based model, including for ionizing chemicals]. 2019. Version 2.99 (beta). Ottawa (ON): Environnement et Climate Change Canada (ECCC), Health Canada (HC). Programmé par by Jon Arnot (Arnot Research and Consulting) pour le compte d'ECCC et SC. (disponible en anglais seulement)

[RepDose. \[database\]](#). 2014. Hannover (DE): Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM). (disponible en anglais seulement)

[rtER] [Estrogen Receptor Expert System \[estimation model\]](#). 2010. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. (disponible en anglais seulement)

[TEST] [Toxicity Estimation Software Tool](#). 2016. Ver. 4.2. Washington (DC): Environmental Protection Agency des États-Unis. (disponible en anglais seulement)

[TIMES] [TIssue MEtabolism Simulator \[prediction module\]](#). 2018. Ver. 2.29.1. Bourgas (BG): University “Prof. Dr. Assen Zlatarov”, Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

[TOPKAT] TOXicity Prediction by Komputer Assisted Technology [prediction module]. c2005-2009. Ver. 5.01. San Diego (CA): BIOVIA, Discovery Studio. (disponible en anglais seulement)

[US EPA] US Environmental Protection Agency. 2010. [Toxicity Reference Database \(ToxRefDB\)](#). Washington (DC): US EPA, Office of Research and Development. (disponible en anglais seulement)

[US EPA] US Environmental Protection Agency. 2018. [The Chemicals and Products Database \(CPDat\)](#). Durham (NC): US EPA, Office of Science Information Management. (disponible en anglais seulement)

Wedebye EB, Dybdahl M, Reffstrup TK, Abildgaard Rosenberg S, Løfstedt M, Nikolov NG. 2016. [The new Danish \(Q\)SAR database: A freely available tool with predictions for > 600,000 substances](#). Toxicol Lett. 258:118-118. (disponible en anglais seulement)

## 11. ANNEXE II : Règles de la CRE2 pour l'ADME

**Tableau 1 : Règles de l'ADME pour la biodisponibilité**

N° de la règle	Description de la règle	Biodisponibilité attribuée	Catégorie de confiance
1	Consensus de 5 modèles : [MM > 750 g/mol] et [D <sub>max</sub> > 2,9 nm] et [D <sub>eff</sub> > 1,4 nm] et [efficacité de l'absorption alimentaire multi-espèces < 5 %] et [PF > 300]	Faible biodisponibilité	Très élevée
2	4 modèles parmi les 5 indiquent une faible perméabilité	Faible biodisponibilité	Élevée
3	3 modèles parmi les 5 indiquent une faible perméabilité	Faible biodisponibilité	Modérée
4	2 modèles parmi les 5 indiquent une faible perméabilité	Faible biodisponibilité	Faible
5	Un seul modèle semble indiquer une faible perméabilité	Faible biodisponibilité	Très faible
6	Consensus de 5 modèles : [MM < 750 g/mol] et [D <sub>max</sub> < 2,9 nm] et [D <sub>eff</sub> < 1,4 nm] et [efficacité de l'absorption alimentaire multi-espèces > 5 %] et [PF < 300]	Biodisponibilité élevée	Très élevée

Où :

MM = masse moléculaire (g/mol)

Efficacité de l'absorption alimentaire multi-espèces = pourcentage absorbé via le régime alimentaire des espèces invertébrées et vertébrées représentées dans le réseau trophique, dans la version 3.0 du modèle RAIDAR (d'après Kelly et al. 2004)

D<sub>max</sub> = diamètre transversal maximal moyen de la substance chimique (nm)

D<sub>eff</sub> = diamètre efficace moyen de la substance chimique (nm)

PF = point de fusion (°C)

La combinaison des règles ci-dessus est basée sur des données probantes qui semblent indiquer que les dimensions moléculaires (encombrement stérique) ainsi que la résistance au partage à l'état d'équilibre des molécules superhydrophobes peuvent réduire de manière significative le taux de perméation tissulaire dans l'intestin ainsi que dans d'autres tissus, notamment les branchies et la peau (Gobas et al. 1986; Arnot et Gobas 2006; Dimitrov et al. 2002; Dimitrov et al. 2003; Dimitrov et al. 2005; Sakuratani 2008). Une cote de confiance a été attribuée en fonction du degré de consensus des modèles, comme il

est indiqué dans le tableau 1. Ces règles n'indiquent pas qu'il existe un seuil strict apparent pour la perméation, comme l'ont noté Arnot et al. (2009), mais plutôt que le taux de perméation est considérablement limité si bien que d'autres processus ADME réduisent les charges corporelles, ce qui entraîne un potentiel de toxicité critique plus faible. Les règles isolent également les substances peu disponibles dans l'environnement parce qu'elles sont liées de manière irréversible à des particules solides qui, même en cas d'ingestion, ne devraient pas se distribuer dans l'organisme (y compris les autres voies d'ingestion non passives). La combinaison des descripteurs moléculaires utilisés dans les règles du tableau 1 permet également d'isoler de nombreuses substances chimiques solides qui ont une très faible solubilité dans les lipides, le carbone et l'eau et dont la biodisponibilité interne et externe devrait être très faible.

**Tableau 2 : Règles de consensus pour les processus ADME – distribution plasmatique**

Description de la règle	N° de la règle	Cote de confiance	Approche
Consensus de 3 modèles : [LPP > 80 %] et [ $\log K_a$ ASH $\geq 4$ ] et Vd [ $< 3$ ]	1	Élevée	Consensus des modèles
On présume que la substance ne devrait pas être liée au plasma	2	Élevée	Consensus des modèles

Où :

LPP = les valeurs LPP (en %) représentent la probabilité de fraction globale de la substance liée au plasma humain (c.-à-d. ces valeurs tiennent compte des interactions avec les différentes protéines : albumine, alpha-1-glycoprotéine acide, lipoprotéines, globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), transcortine, etc. La valeur LPP en % se calcule comme suit :  $(1 - fu) * 100 \%$ , où fu est la fraction de la substance libre (non liée) dans le plasma, pouvant être comprise entre 0 et 1.)

$\log K_a$  ASH = constante d'affinité de la substance à l'albumine sérique humaine, la principale protéine porteuse dans le plasma, calculée comme suit :  $\log ([LA] / ([L][A]))$ , où [LA] est la concentration du ligand lié à l'albumine, [L] – celle du ligand libre et [A] – la concentration de l'albumine libre, estimée à  $\sim 0,6$  mM dans le plasma humain.

Vd = volume apparent de distribution (L/kg). Il s'agit d'une mesure de la quantité d'une substance qui doit être distribuée dans tout le corps (humain) pour obtenir la même concentration dans le plasma sanguin. On calcule cette valeur comme étant le ratio de la drogue présente dans l'organisme sur la concentration plasmatique.

Les règles du tableau 2 ci-dessus combinent les mesures de la probabilité (> 80 %) de liaison aux protéines plasmatiques (LPP), de la probabilité de liaison à l'albumine sérique du sang ( $\log K_a$  ASH  $\geq 4$ ), le principal transporteur de protéines dans le plasma et du volume de distribution (Vd < 3 L/kg). Les règles ont été établies sur la base de renseignements sur le domaine d'application de l'ACD 2019<sup>24</sup>, en grande

<sup>24</sup> [http://perceptahelp.acdlabs.com/help\\_v2019/index.php/Protein\\_Binding](http://perceptahelp.acdlabs.com/help_v2019/index.php/Protein_Binding).

partie à l'aide de substances pharmaceutiques. Une LPP de > 80 % représente une probabilité élevée de LPP étant donné la gamme de valeurs dans l'ensemble d'apprentissage. L'indice de fiabilité pour la LPP devait être > 0,7 sinon le résultat était considéré comme hors domaine et non utilisé dans la CRE2. De même, une valeur  $\log K_a$  ASH  $\geq 4$  a été sélectionnée dans la plage supérieure de liaison des données expérimentales utilisées pour mettre au point le modèle. L'indice de fiabilité pour la valeur  $\log K_a$  ASH n'a pas été utilisé en raison de la faible couverture de l'ensemble d'apprentissage, mais en raison de la bonne concordance avec les résultats pour les valeurs LPP et Vd. Une valeur Vd (L/kg) < 3 a été sélectionnée pour représenter la plage en dessous de laquelle la fraction majoritaire d'une substance distribuée dans l'organisme sera associée au plasma (p. ex., des valeurs Vd > 200 L/kg sont nécessaires pour que les lipides cibles soient distribués). La confiance dans la détermination de la distribution plasmatique a été jugée élevée lorsque les trois mesures de la distribution plasmatique et l'indice de fiabilité de la valeur LPP concordaient (tableau 2), sinon une substance n'était pas présumée être liée au plasma.

## Références

[ACD/Percepta \[prediction module\]](#). 2019. Toronto (ON): Advanced Chemistry Development, Inc. (disponible en anglais seulement)

Arnot J, Gobas FAPC. 2006. A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in fish. *Environ Rev.* 14:257-297. (disponible en anglais seulement)

Arnot JA, Arnot M, Mackay D, Couillard Y, MacDonald D, Bonnell M, Doyle P. 2009. Molecular size cut-off criteria for screening bioaccumulation potential: fact or fiction? *Integr Environ Assess Manage.* 6(2):210-224. (disponible en anglais seulement)

Dimitrov SD, Dimitrova NC, Walker JD, Veith GD, Mekenyan OG. 2002. Predicting bioconcentration factors of highly hydrophobic chemicals. Effects of molecular size. *Pure Appl Chem.* 74:1823-1830. (disponible en anglais seulement)

Dimitrov SD, Dimitrova NC, Walker JD, Veith GD, Mekenyan OG. 2003. Bioconcentration potential predictions based on molecular attributes—An early warning approach for chemicals found in humans, birds, fish and wildlife. *QSAR Combinatorial Sci.* 22:58-68. (disponible en anglais seulement)

---

[http://perceptahelp.acdlabs.com/help\\_v2019/index.php/Vd](http://perceptahelp.acdlabs.com/help_v2019/index.php/Vd).

« Les données expérimentales qui ont été utilisées pour construire des modèles prédictifs ont été recueillies à partir de données sur les ordonnances de médicaments, de tableaux pharmacocinétiques de référence et de nombreux articles originaux. Les principales sources de données pour le Vd étaient des ouvrages de pharmacocinétique bien connus : « Therapeutic Drugs » (éditeur : C. Dollery), et « The Pharmacological Basis of Therapeutics » de Goodman et Gilman, tandis que les constantes d'affinité de l'albumine proviennent principalement d'articles originaux de Valko K. et al. *J Pharm Sci.* 2003;92(11):2236-48., et Kratochwil N.A. et al. *Biochem Pharmacol.* 2002;64(9):1355-74. [2] Les ensembles de données compilés contiennent les données LPP en % pour presque 1 500 substances chimiques, environ 340 constantes d'affinité de l'albumine et presque 800 valeurs Vd. »

Dimitrov S, Dimitrova N, Parkerton TF, Comber M, Bonnell M, Mekenyan O. 2005. Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. SAR QSAR Environ Res. 16:531–554. (disponible en anglais seulement)

Gobas FAPC, Opperhuizen A, Hutzinger O. 1986. Bioconcentration of hydrophobic chemicals in fish: Relationship with membrane permeation. Environ Toxicol Chem. 5:637–646. (disponible en anglais seulement)

Kelly, B.C., Gobas, F.A.P.C. and McLachlan, M.S. 2004. Intestinal absorption and biomagnification of organic contaminants in fish, wildlife, and humans. Environmental Toxicology and Chemistry, 23: 2324-2336. (disponible en anglais seulement)

Kelly BC, Ikonomidou MG, Blair JD, Morin AE, Gobas FA. 2007. Food web-specific biomagnification of persistent organic pollutants. Science. 317(5835): 236-9. (disponible en anglais seulement)

Sakuratani Y, Noguchi Y, Kobayashi K, Yamada J, Nishihara T. 2008. Molecular size as a limiting characteristic for bioconcentration in fish. J Environ Biol. 29:89–92. (disponible en anglais seulement)

## 12. ANNEXE III : Règles de classification et établissement des cotes de confiance pour les interactions médiées par des récepteurs

### 1. *In silico* :

L'activité endocrinienne a été prédite à l'aide d'une combinaison du meilleur modèle et du modèle consensuel basés sur les extraits de domaine de divers outils *in silico*. Le tableau 1 ci-dessous décrit les règles de classification des risques fondés sur la puissance pour les interactions médiées par des récepteurs, à la fois d'un point de vue qualitatif (faible, modérée, forte, positive, négative, etc.) et l'affinité de liaison relative (ALR) au bêta-œstradiol (récepteurs des œstrogènes, RE) et à la testostérone (récepteurs des androgènes, RA), selon le type d'extrait du modèle. Dans certains cas, les deux types d'extraits sont disponibles (p. ex., dans le modèle TIMES). Le tableau 2 énumère les règles de consensus des modèles *in silico* dictant l'attribution de la cote de confiance à l'égard de la classification du danger, basée sur les résultats *in silico* seulement. Il convient de noter que le modèle des RE dans le simulateur TIMES a établi le profil de la molécule mère et des métabolites (via l'activation S9) et pris en compte leur activité. Les modèles CERAPP et CoMPARA<sup>25</sup> ont reçu la pondération la plus élevée dans la structure des règles d'établissement des cotes de confiance présentées dans le tableau 2 (règle n° 1). Ces modèles représentent les outils *in silico* les plus avancés qui existent et ont été élaborés à partir d'un consensus de plus de 40 modèles quant aux RE et ~ 90 modèles quant aux RA (il s'agit donc d'un consensus multi-modèles), et les deux modèles présentent une fiabilité de prévision élevée dans les ensembles d'évaluation des modèles utilisés (Mansouri et al. 2016; Mansouri et al. 2020). Les résultats des interactions des récepteurs des œstrogènes et d'androgènes dans CERAPP et CoMPARA (liaison, agonistes, antagonistes) avaient été précédemment générés par le développeur des modèles d'ECCC, à l'aide d'un autre modèle que le modèle OPERA maintenant disponible (Mansouri et al. 2018). Si les modèles CERAPP ou CoMPARA ne donnaient aucun résultat (< 15 %) ou si les modèles semblaient indiquer une activité très faible ou nulle pour les interactions avec les RE ou RA, et pour tenir compte de la thyroïde et de l'activité du récepteur d'aryl hydrocarbure (AhR) ainsi que des métabolites S9, des règles ultérieures de consensus de modèles ont été activées (tableau 2 : règles 2 à 7). Les résultats positifs de la liaison de la peroxydase thyroïdienne (TPO) à l'AhR n'ont donné lieu à une classification de danger que si un potentiel de liaison très faible, inactif ou nul résultait des données sur les RE ou les RA. Dans le cas contraire, la TPO et l'AhR ont été ajoutées aux interactions cibles possibles, en plus des RE et des RA.

---

<sup>25</sup> CERAPP = Collaborative Estrogen Receptor Activity Prediction Project, CoMPARA; COMPARA = Collaborative Modeling Project for Androgen Receptor Activity.

**Tableau 1 : Règles de classification du danger basées sur la puissance pour les prévisions *in silico* des effets médiés par des récepteurs**

Description de la règle	Affinité de la liaison relative (ALR)	Classification du danger
Liaison « très forte, forte ou modérée » aux récepteurs RE ou RA	ALR $\geq$ 0,01	3
Liaison « faible » aux RE ou RA	ALR > 0,001-0,01	2
Liaison « très faible », « inactive », « nulle » aux récepteurs RE ou RA	ALR < 0,001	1
Inhibition « positive » de la TPO dans les deux modèles, ou l'un des deux	Positive	3
Inhibition « négative » de la TPO dans les deux modèles, ou l'un des deux	Négative	1
Liaison « active » au récepteur AhR	Positive	3
Liaison « non active » au récepteur AhR	Négative	1

Abréviations : ALR = affinité de la liaison relative; TPO = peroxydase thyroïdienne; RE = récepteurs des œstrogènes; RA = récepteurs des androgènes; AhR = récepteur d'aryl hydrocarbure.

Lorsqu'ils étaient disponibles, les résultats du domaine d'applicabilité ont été pris en compte en fonction des limites de domaine de chaque modèle. Les éléments suivants du domaine des modèles ont été pris en compte :

- Lorsqu'ils étaient disponibles (extrants du modèle OPERA seulement), les résultats des modèles CERAPP et CoMPARA ont été acceptés si l'indice du domaine d'applicabilité était  $\geq$  0,6 et l'indice de confiance était  $\geq$  0,5.
- Pour les RE, l'indice de fiabilité pour la valeur LogRBA d'ACD est  $\geq$  0,3 et la probabilité de LogRBA est > 0,5, sinon on a considéré la substance sans liaison ou à l'extérieur du domaine. Le modèle pour les RE d'ACD n'utilise pas la même échelle de puissance que les autres modèles RE/RA, et les résultats avec liaison forte présentaient une ALR pour les RE de 0,5, et les substances avec liaison faible avaient une ALR de 0,005 pour les RE.
- Les résultats du modèle TIMES doivent se trouver dans le domaine des paramètres (physico-chimiques) et avoir des fragments structuraux corrects  $\geq$  60 %. Si le résultat est déclaré « actif », l'ALR pour les RE/RA doit être  $\geq$  0,001.
- Les résultats pour l'inhibition de la peroxydase thyroïdienne provenant de la base de données QSAR danoise doivent se situer dans le domaine (POS\_IN ou NEG\_IN).
- Les limites du domaine n'étaient pas disponibles pour la liaison aux récepteurs des hormones thyroïdiennes  $\alpha$  et  $\beta$  au moment du calcul. Résultats non utilisés.

**Tableau 2 : Règles de consensus des modèles pour l'établissement des cotes de confiance *in silico* à l'égard de la classification du danger**

Description de la règle	N° de la règle	Cote de confiance	Référence du modèle
<b>Consensus multi-modèles</b> : CERAPP (RE) et/ou CoMPARA (RA) pour la liaison des agonistes ou des antagonistes avec résultat de liaison faible ou plus forte	1	5	Mansouri et al. 2016; Mansouri et al. 2018; Mansouri et al. 2020
<b>Consensus de 4 modèles</b> : [parent ou métabolite et RE dans TIMES] et [RE avec la boîte d'outils de l'OCDE] et [logRBA pour les RE dans ACD] et [le système expert rtER de la boîte à outils a « déterminé un mécanisme »]	2	5	TIMES 2018; Serafimova et al. 2007; Mekenyan et Serafimova 2009; ACD Labs Percepta 2018; boîte à outils QSAR v4.3 / 4.4 de l'OCDE 2018-2020; Denny et al. 2015; Schmieder et al. 2016
<b>Consensus de 3 modèles</b> : [parent ou métabolite et RE dans TIMES] et/ou [RE avec la boîte à outils de l'OCDE] et/ou [ACD logRBA] et/ou [le système expert rtER de la boîte à outils a « déterminé un mécanisme »]	3	4	TIMES 2018; Serafimova et al. 2007; Mekenyan et Serafimova 2009; ACD Labs Percepta 2018; boîte à outils QSAR v4.3 / 4.4 de l'OCDE 2018-2020; Denny et al. 2015; Schmieder et al. 2016
<b>Consensus de 2 modèles</b> : [parent ou métabolite et RE dans TIMES] et/ou [RE avec la boîte à outils de l'OCDE] et/ou [logRBA pour les RE dans ACD] et/ou [le système expert rtER de la boîte à outils a « déterminé un mécanisme »]	4	3	TIMES 2018; Serafimova et al. 2007; Mekenyan et Serafimova 2009; ACD Labs Percepta 2018; boîte à outils QSAR v4.3 / 4.4 de l'OCDE 2018-2020; Denny et al. 2015; Schmieder et al. 2016
<b>RE dans un seul modèle</b> : [parent ou métabolite et RE dans TIMES] ou [RE avec la boîte à outils de l'OCDE] ou [logRBA pour les RE dans ACD] ou [le système expert rtER de la boîte à outils a « déterminé un mécanisme »]	5	2	TIMES 2018; Serafimova et al. 2007; Mekenyan et Serafimova 2009; ACD Labs Percepta 2018; boîte à outils QSAR v4.3 / 4.4 de l'OCDE 2018-2020; Denny et al. 2015; Schmieder et al. 2016
<b>RA dans un seul modèle</b> : Le parent et RA dans le modèle TIMES est actif (doit être sans objet pour les règles 1 à 4)	5	2	TIMES 2018; Todorov et al. 2011
<b>AhR dans un seul modèle</b> : Le parent et AhR dans le modèle TIMES est actif	6	2	TIMES 2018; Todorov et al. 2011
<b>Thyroïde dans un seul modèle</b> : La TPO selon le modèle danois est dans le domaine et est positive	7	2	Rosenberg et al. 2017

Abréviations : ALR = affinité de la liaison relative; TPO = peroxydase thyroïdienne; RE = récepteurs des œstrogènes; RA = récepteurs des androgènes; AhR = récepteur d'aryl hydrocarbure.

## 2. *In vitro*

On disposait de données *in vitro* pour les RE, les RA et la thyroïde provenant de plusieurs bases de données et ensembles d'apprentissage de modèle (bases de connaissances). L'annexe 1 indique les bases de données ayant servi de sources de données *in vitro* dans la CRE2 pour les interactions médiées par des récepteurs. La structure des règles pour la classification du danger et l'établissement de la cote de confiance est similaire à celle qui a été élaborée pour l'établissement des profils *in silico* (l'apprentissage des modèles *in silico* se fait à l'aide de données *in vitro*). La classification du danger se fonde également sur la puissance à l'aide des échelles ALR ainsi que les catégories qualitatives. Par conséquent, les règles de classification du danger pour les données *in vitro* sont les mêmes que celles qui ont été utilisées pour les données *in silico* dans le tableau 1. Cependant, les résultats positifs concernant la liaison pour la TPO et l'AhR ont donné lieu à une classification du danger seulement si les données sur les RE ou les RA présentaient un potentiel de liaison très faible, inactif ou nul. Le tableau 3 ci-dessous résume les règles de consensus des données utilisées pour déterminer la cote de confiance de la classification.

**Tableau 3 : Règles pour l'établissement des cotes de confiance de la classification du danger *in vitro* pour les interactions médiées par des récepteurs**

Règle	Règles pour l'établissement de cotes de confiance <i>in vitro</i>	Classe de confiance
1	Valeur observée selon le consensus CERAPP et/ou CoMPARA (liaison et/ou agonistes et/ou antagonistes)	5
2	Valeur unique observée (RE)	3
3	Valeur unique observée (RA)	3
4	Valeur unique observée (THY)	3
5	Valeur unique observée (AhR)	3

Abréviations : TPO = peroxydase thyroïdienne ou thyroperoxydase u ; RE = récepteurs des œstrogènes; RA = récepteurs des androgènes; AhR = récepteur des hydrocarbures aryles; THY = thyroïde.

Les bases de données sur les évaluations observées à l'aide de CERAPP et CoMPARA (y compris les valeurs de bioactivité CA<sub>50</sub> de TOXCAST normalisées selon les échelles de puissance) utilisées pour l'élaboration de modèles *in silico* contenaient le plus grand nombre de valeurs parmi toutes les bases de données utilisées dans cette analyse (~ 81 %). Elles ont toutes fait l'objet d'une analyse consensuelle, d'un traitement et d'un classement en fonction de leur puissance par les auteurs. Les données proviennent en grande partie des données PubChem recueillies et traitées par le NCCT de l'EPA (64 sources) (Mansouri et al. 2016; Mansouri et al. 2020). Comme pour les règles *in silico*, ces bases de données ont reçu une cote de confiance élevée dans le tableau 3 et ont eu une influence sur la plupart des résultats *in vitro* de la classification du danger pour les interactions entre les récepteurs des œstrogènes et des androgènes. Lorsque les substances de la CRE2 ne figuraient pas dans les bases de données CERAPP et CoMPARA, nous avons sélectionné des valeurs uniques observées provenant d'autres bases de données ou d'ensembles d'apprentissage QSAR *in silico* (p. ex., TIMES pour les RE et les RA).

### 3. *In vivo*

On disposait de données sur les effets sur les mammifères ou les milieux aquatiques pour environ 6 % des substances visées par la CRE2. La classification finale des interactions médiées par des récepteurs n'a donc pas été fortement influencée par ces données. Les données *in vivo* ont été recueillies à l'aide de la boîte à outils QSAR v4.3 / 4.4 de l'OCDE. Cette boîte à outils contient un grand nombre de données publiques de toxicité et s'est avérée un outil pratique pour extraire les données de plusieurs bases de données pour les quelque 12 200 substances. Les bases de données examinées à l'aide de la boîte à outils, pour les données *in vivo*, sont énumérées à l'annexe I. Le tableau 4-6 décrit les règles utilisées pour l'analyse et la sélection des paramètres et des espèces pris en compte, tant pour les mammifères que pour les organismes aquatiques pouvant subir une toxicité aiguë et chronique. Il y a lieu de noter qu'en ce qui concerne les données sur les mammifères, les effets qui pourraient être considérés comme « adaptatifs » par certaines organisations ont également été inclus, étant donné les différentes opinions concernant la définition du terme « adaptatif » et afin de prendre garde de ne pas exclure de données sur les effets. Le tableau 7(a, b, c) présente les règles utilisées pour la classification des dangers *in vivo* et l'établissement de cotes de confiance pour les mammifères et les oiseaux, les récepteurs chroniques et aigus, pour les données quantitatives et catégorielles (c.-à-d. les données TRD), respectivement.

**Tableau 4 : Résumé des règles de sélection des données pour les vertébrés**

Règle	Description	Paramètres cibles	Organismes d'essai (espèces)
1	DMEO utilisée de préférence	Tératogénicité / toxicité pour le développement Toxicité à doses répétées Toxicité pour la reproduction	Rat; chien; lapin; souris; <i>Mus musculus</i> ; <i>Rattus norvegicus</i> ; <i>Peromyscus maniculatus</i> ; singe; canard colvert; <i>Mesocricetus auratus</i> ; <i>Bos taurus</i> ; <i>Oryctolagus cuniculus</i> ; colin de Virginie <i>Ochotona rufescens</i> ssp. <i>Rufescens</i> ; <i>Sus scrofa</i> <i>Capra hircus</i> ; <i>Bubalus bubalis</i> <i>Felis catus</i> ; <i>Octodon degus</i> <i>Ovis aries</i> ; caille du Japon caille commune; <i>Microtus pinetorum</i> ; <i>Cavia porcellus</i> <i>Oryctolagus</i> ; <i>Microtus socialis</i> chat; primate
2	S'il n'y avait aucune donnée pour la DMEO, on a alors utilisé la DSEO		
3	mg/kg ou unité équivalente sélectionnée		
4	Vertébrés seulement		

5	Durée > 24 h seulement		
6	Points de départ = DMEO, DMENO, CMENO, CMEO, DSEO, DSENO, CSENO, CSEO		
7	Tous les paramètres ont été acceptés pour l'analyse préliminaire, sauf la mortalité		
8	Aucune valeur non bornée pour DMEO, DMENO, CMENO, CMEO; pas de valeur < ou ≤ pour DSEO, DSENO, CSENO, CSEO		
9	Les données sur les doses non définies ont été retirées		
10	5 <sup>e</sup> centile des données pris pour tous les points de départ lorsqu'on disposait de plusieurs valeurs pour un même n° CAS; sinon, on a utilisé une valeur unique		

**Tableau 5 : Résumé des règles de sélection des données de toxicité chronique en milieu aquatique**

Règle	Description de la règle	Paramètres	Embranchement
1	CMEO ou l'équivalent (p. ex., valeurs > CE <sub>20</sub> sélectionnées de préférence; s'il n'y a pas de CMEO, alors CSEO ou valeur équivalente sélectionnée (p. ex., CE <sub>10</sub> -CE <sub>20</sub> ))	Reproduction; immobilisation comportement; développement croissance; comportement d'alimentation morphologie; évitement physiologie; mobilité	<i>Crustacea; Echinozoa; Vertebrata; Hexapoda; Rhabditophora; Neodermata; Medusozoa; Anthozoa</i>  Diverses espèces d'invertébrés et vertébrés dans la boîte à outils QSAR associées avec des critères sélectionnés (n = 485) (boîte à outils QSAR de l'OCDE v4.4.1)
2	Aucune valeur non bornée acceptée		
3	mg/L, mg/kg ou l'équivalent		
4	Durée d'exposition en		

	heures, jours, semaines, mois seulement		
5	Invertébrés et vertébrés seulement (aucune bactérie, aucune plante et/ou algue)		

**Tableau 6 : Résumé des règles de sélection des données de toxicité aiguë en milieu aquatique**

Règle	Description de la règle	Paramètres	Espèces : Invertébrés / vertébrés
1	5 <sup>e</sup> centile sélectionné lorsqu'on a plusieurs données pour un même n° CAS	Développement; physiologie; croissance; morphologie, population; taux de croissance; reproduction; nombre d'éclosions; poids; paramètre immunologique; immobilisation; nombre de frondes	Diverses espèces vertébrées et invertébrées (n = 124)
2	Toxicité aiguë définie pour une durée ≥ 24 heures, mais ≤ 7 jours		
3	Aucune valeur non bornée		
4	mg/L ou l'équivalent seulement		
5	Points de départ : ≥ CE <sub>25</sub> ou Cl <sub>25</sub> , CME0, concentration maximale acceptable de substances toxiques (CMAT)		
6	Les études sur la FAE (fraction adaptée à l'eau) sont acceptées		
7	Pas d'algue, de bactérie ou de protozoaire		

**Tableau 7a : Résumé des règles de classification du danger et d'établissement de la cote de confiance pour les mammifères dans les études de toxicité *in vivo***

Règles de classification du danger par valeurs et catégories pour les mammifères		
Règle	Description de la règle	Classification du danger
1	La valeur est $\leq 10$ mg/kg p.c. ou le résultat de l'étude TRD est positif	3
2	La valeur est entre $> 10$ et $\leq 500$ mg/kg p.c.	2
3	La valeur est $> 500$ mg/kg p.c. ou le résultat de l'étude TRD est négatif	1
Règles d'établissement de la cote de confiance à l'aide de données numériques et catégorielles		
Règle	Description de la règle	Cote de confiance
1	5 <sup>e</sup> centile des données numériques <b>OU</b> données catégorielles « pos » ou « nég » avec résultats sans équivoque	26
2	Une seule valeur numérique <b>OU</b> données catégorielles « pos » ou « nég » avec résultats équivoques	21

Remarque : Lorsque des données numériques et catégorielles sont toutes deux disponibles pour une substance, les données numériques ont été privilégiées.

**7b : Résumé des règles de classification du danger et d'établissement de la cote de confiance dans les études de toxicité chronique *in vivo* chez les espèces aquatiques**

Règles de classification du danger chronique en milieu aquatique avec des données numériques		
Règle	Description de la règle	Classification du danger
1	La valeur est $\leq 10$ mg/L	3
2	La valeur est entre $> 10$ et $< 100$ mg/L	2
3	La valeur est $\geq 100$ mg/L	1
Règles d'établissement de la cote de confiance		
Règle	Description de la règle	Cote de confiance
1	5 <sup>e</sup> centile des données	26
2	Valeur unique	21

**7c : Résumé des règles de classification du danger et d'établissement de la cote de confiance pour la toxicité aiguë *in vivo* chez les espèces aquatiques**

Règles de classification du danger aigu pour les espèces aquatiques avec des données numériques		
Règle	Description de la règle	Classification du danger
1	CE <sub>50</sub> la plus faible ≤ 0,1 mg/L	3
2	CE <sub>50</sub> la plus faible entre > 0,1 et ≤ 1,0 mg/L	2
3	CE <sub>50</sub> la plus faible > 1 mg/L	1
Règles d'établissement de la cote de confiance		
Règle	Description de la règle	Cote de confiance
1	5 <sup>e</sup> centile	26
2	Valeur unique	21

Les règles de toxicité numériques du tableau 7a ont été établies expressément pour la CRE2, mais sont fondées sur les classes de toxicité et de danger réglementaires couramment utilisées avec les données sur la dose létale orale chez les mammifères (p. ex., échelle de Hodge et Sterner; Gosselin, Smith et Hodge)<sup>26</sup>. Les règles numériques de toxicité chronique et aiguë des tableaux 7b et 7c pour les récepteurs aquatiques ont été établies expressément pour la CRE2. Les seuils de toxicité chronique ont été choisis pour représenter approximativement les seuils de toxicité numériques. Les seuils de toxicité aiguë du tableau 7c sont généralement beaucoup plus faibles que ceux qui étaient utilisés dans les anciens systèmes canadiens de priorisation, notamment la catégorisation de la LIS en 2006. Ces seuils ont été sélectionnés pour tenir compte des substances chimiques pour lesquelles, même en cas d'exposition aiguë, souvent d'une durée de 1 à 4 jours, des effets sur le développement ou la reproduction ou encore une létalité sont observés. En d'autres termes, la classification des dangers aigus *in vivo* donne la priorité aux substances chimiques dont la puissance est supérieure à la narcose de base. Enfin, les règles pour l'établissement de la cote de confiance dans tous les tableaux ci-dessus reflètent la quantité de données toxicologiques disponibles pour des paramètres précis, pour lesquels les valeurs uniques sont traitées comme étant moins certaines de refléter la variabilité des données toxicologiques et sont donc pondérées à la baisse.

## Références

[ACD/Percepta \[prediction module\]](#). c1997-2020. Toronto (ON): Advanced Chemistry Development, Inc. (disponible en anglais seulement)

Denny J, Kolanczyk R, Hornung M, Sheedy B, Serrano J, Schmieder P. 2015. [Estrogen receptor expert system overview and examples \[presentation\]](#). Mid West Society of Environmental Toxicology and Chemistry (MW SETAC) Meeting; 2015 March 9-11; Duluth, Minnesota. (disponible en anglais seulement)

<sup>26</sup> <https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/ld50.html>

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [modified 2017 Mar 12]. [Catégorisation](#). Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

Mansouri K, Kleinstreuer N, Abdelaziz AM, Alberga D, Alves VM, Andersson PL, Andrade CH, Bai F, Balabin I, Ballabio D, et al. 2020. [CoMPARA: Collaborative modeling project for androgen receptor activity](#). Environ Health Perspect. 128:2. (disponible en anglais seulement)

Mansouri K, Abdelaziz A, Rybacka A, Roncaglioni A, Tropsha A, Varnek A, Zakharov A, Worth A, Richard AM, Grulke CM. 2016. [CERAPP: Collaborative estrogen receptor activity prediction project](#). Environ Health Perspect. 124:1023-1033. (disponible en anglais seulement)

Mansouri K, Grulke CM, Judson RS, Williams AJ. 2018. [OPERA models for predicting physicochemical properties and environmental fate endpoints](#). J Cheminform. 10:10. (disponible en anglais seulement)

Mekenyan O, Serafimova R. 2009. Mechanism-based modeling of estrogen receptor binding affinity a COREPA implementation. Boca Raton (FL): CRC Press. p. 259-293. (disponible en anglais seulement)

Rosenberg SA, Watt ED, Judson RS, Simmons SO, Friedman KP, Dybdahl M, Nikolov NG, Wedebye EB. 2017. [QSAR models for thyroperoxidase inhibition and screening of U.S. and EU chemical inventories](#). Computat Toxicol. 4:11-21. (disponible en anglais seulement)

Schmieder P, Kolanczyk R, Hornung M, Tapper M, Denny J, Veith G. US EPA Estrogen Receptor Expert System (ERES). 2016. Duluth (MN): US EPA, Office of Research and Development. (disponible en anglais seulement)

Serafimova R, Todorov M, Nedelcheva D, Pavlov T, Akahori Y, Nakai M, Mekenyan O. 2007. QSAR and mechanistic interpretation of estrogen receptor binding. SAR QSAR Environ Res. 18(3-4):1-33. (disponible en anglais seulement)

Todorov M, Mombelli E, Ait-Aissa S, Mekenyan O. 2011. Androgen receptor binding affinity: A QSAR evaluation. SAR QSAR Environ Res. 22(3-4):265-291. (disponible en anglais seulement)

[TIMES] [Tissue MEtabolism Simulator \[prediction module\]](#). 2018. Ver. 2.27.19. Bourgas (BG): University "Prof. Dr. Assen Zlatarov", Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

## 13. ANNEXE IV : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance pour la réactivité chimique et la génotoxicité

### 1. *In silico* :

La prévision *in silico* de la génotoxicité a été déterminée à l'aide d'un consensus d'approches mécanistes d'établissement de profil contenues en grande partie dans la boîte à outils QSAR v4.2-4.4 de l'OCDE, ainsi qu'avec les outils QSAR mécanistes pour la génotoxicité (p. ex., dommages à l'ADN, aberrations chromosomiques, mutation génétique). La plupart de ces interactions ne sont pas basées sur la puissance. Les interactions positives sont indiquées par des « alertes structurelles » par les profileurs de la boîte à outils lorsqu'une substance contient un ou plusieurs groupes fonctionnels préoccupants connus pour déclencher des événements moléculaires associés à la génotoxicité (p. ex., la liaison aux protéines ou à l'ADN, le développement de micronoyaux, les dommages à l'ADN). Le tableau 1 ci-dessous présente les règles de classification des dangers pour ce qui est de la génotoxicité. Le schéma de classification du tableau 1 reflète des règles consensuelles en cascade pour diverses interactions entre l'ADN et les protéines (événements moléculaires) selon 14 cibles différentes (énumérées dans le tableau 2). La probabilité d'un résultat mutagène est plus élevée lorsque les interactions avec l'ADN et les protéines sont possibles. Des approches *in silico* basées sur la puissance sont également disponibles pour la liaison aux protéines. La puissance de liaison a donc été utilisée comme descripteur supplémentaire avec la preuve d'une interaction positive avec les protéines pour classer le danger (danger élevé). Cependant, étant donné que la plupart des approches d'établissement de profil *in silico* pour la génotoxicité ne sont pas basées sur la puissance (c.-à-d. qu'elles sont de nature catégorielle), la classification du danger dans le tableau 1 reflète généralement un degré de consensus qui décrit la plausibilité des interactions avec l'ADN et les protéines.

Le tableau 2 résume les règles utilisées pour l'établissement de la cote de confiance basée sur le consensus des modèles. Des descriptions succinctes des modèles figurent à l'annexe I. Certaines des approches du tableau 2 sont utilisées dans la CRE2 en tant qu'effet agnostique (p. ex., la liaison aux protéines et à l'ADN et sa puissance). Certaines de ces approches sont basées sur la sensibilisation cutanée chez l'humain (p. ex., h-CLAT). Néanmoins, elles indiquent une réactivité chimique potentielle, en grande partie par des interactions covalentes. Les interactions modérées et fortes pour la puissance des interactions du GSH avec les protéines sont de nature catégorielle, mais pour les paramètres h-CLAT et DPRA (cystéine et lysine), elles sont basées quantitativement sur des études *in chemico*. Par conséquent, une réactivité de 9-21 % et > 21 % désigne les interactions modérées et fortes *in silico* et *in chemico* (tableau 3), respectivement.

**Tableau 1 : Règles de classification des dangers *in silico* pour la génotoxicité**

Règle	Description de la règle	Classification du danger
1	Positive pour les interactions avec les protéines <b>ET</b> l'ADN	3
2	Interactions positives avec les protéines <b>ET</b> la force (puissance) de liaison avec les protéines est modérée ou forte	3
3	Interactions positives avec les protéines <b>OU</b> l'ADN <b>OU</b> la substance présente un mécanisme TRD positif	2
4	Aucune interaction avec l'ADN ou les protéines pour n'importe quelle cible	1

**Tableau 2 : Règles de classification du danger pour la prévision *in silico* de la génotoxicité d'après les interactions avec les protéines et l'ADN**

Règle	Description de la règle	Consensus des modèles	Cote de confiance	Référence pour le modèle ou l'approche
	<b>Règles pour la force de liaison aux protéines</b>			
1	[GSH] ET [h-CLAT] ET [DPRA Cys] ET [DPRA Lys]	Consensus de 4 modèles	5	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Gerberik et al. 2014; Natsch et al. 2008; Natsch et al. 2015; Jaworska et al. 2015; Dimitrov et al. 2016
2	[GSH] ET/OU [h-CLAT] ET/OU [DPRA Cys] ET/OU [DPRA Lys]	Consensus de 3 modèles	4	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Gerberik et al. 2014; Natsch et al. 2008; Natsch et al. 2015; Jaworska et al. 2015; Dimitrov et al. 2016
3	[GSH] ET/OU [h-CLAT] ET/OU [DPRA Cys] ET/OU [DPRA Lys]	Consensus de 2 modèles	3	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Gerberik et al. 2014; Natsch et al. 2008; Natsch et al. 2015; Jaworska et al. 2015; Dimitrov et al. 2016
4	[GSH] OU [h-CLAT] OU [DPRA Cys] OU [DPRA Lys]	Alerte par un seul modèle	2	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Gerberik et al. 2014; Natsch et al. 2008; Natsch et al. 2015; Jaworska et al. 2015; Dimitrov et al. 2016
5	Aucune alerte dans aucun modèle (y compris une puissance légèrement réactive et suspecte de liaison aux protéines)	Consensus de 4 modèles	5	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Gerberik et al. 2014; Natsch et al. 2008; Natsch et al. 2015; Jaworska et al. 2015; Dimitrov et al. 2016
5a	Aucune alerte dans 3 modèles, S.O. dans 2 modèles		3	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Gerberik et al. 2014; Natsch et al. 2008; Natsch et al. 2015; Jaworska et al. 2015; Dimitrov et al. 2016

6	Aucune prévision possible		S.O.	
	<b>Règles pour la liaison aux protéines</b>			
1	[OASIS Protéines] ET [OCDE Protéines] ET [OASIS AC ou TIMES AC] ET [OASIS Sensibilisation cutanée]	Consensus de 4 modèles	5	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; TIMES v2.03; Mekenyan et al. 2007
2	[OASIS Protéines] ET/OU [OCDE Protéines] ET/OU [OASIS AC ou TIMES AC] ET/OU [OASIS Sensibilisation cutanée]	Consensus de 3 modèles	4	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Mekenyan et al. 2007
3	[OASIS Protéines] ET/OU [OCDE Protéines] ET/OU [OASIS AC ou TIMES AC] ET/OU [OASIS Sensibilisation cutanée]	Consensus de 2 modèles	3	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Mekenyan et al. 2007
4	[OASIS Protéines] OU [OCDE Protéines] OU [OASIS AC ou TIMES AC] OU [OASIS Sensibilisation cutanée]	Alerte par un seul modèle	2	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Mekenyan et al. 2007
5	Aucune alerte dans aucun modèle	Consensus de 4 modèles	5	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Mekenyan et al. 2007
	<b>Règles pour la liaison à l'ADN</b>			
1	[TIMES COMET] ET [OASIS ADN ou TIMES TGR] ET [ISS <i>in vivo</i> micronoyau] ET [ISS <i>in vitro</i> AMES]	Consensus de 4 modèles	5	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Benigni et Bossa 2012a,b; Mekeyan et al. 2004; Serafimova et al. 2007
2	[TIMES COMET] ET/OU [OASIS ADN ou TIMES TGR] ET/OU [ISS <i>in vivo</i> micronoyau] ET/OU [ISS <i>in vitro</i> AMES]	Consensus de 3 modèles	4	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Benigni et Bossa 2012a,b; TIMES v2.30; Laboratoire de chimie mathématique
3	[TIMES COMET] ET/OU [OASIS ADN ou TIMES TGR] ET/OU [ISS <i>in vivo</i> micronoyau] ET/OU [ISS <i>in vitro</i> AMES]	Consensus de 2 modèles	3	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Benigni et Bossa 2012a,b; TIMES v2.30; Laboratoire de chimie mathématique
4	[TIMES COMET] OU [OASIS ADN ou TIMES TGR] OU [ISS <i>in vivo</i> micronoyau] OU [ISS <i>in vitro</i> AMES]	Alerte par un seul modèle	2	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Benigni et Bossa 2012a,b; TIMES v2.30; Laboratoire de chimie mathématique

5a	Aucune alerte dans 3 modèles, S.O. dans 2 modèles	Consensus de 3 modèles	3	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Benigni et Bossa 2012a,b; TIMES v2.30; Laboratoire de chimie mathématique
5	Aucune alerte dans aucun modèle	Consensus de 4 modèles	5	Boîte à outils de l'OCDE v4.4; Benigni et Bossa 2012a,b; TIMES v2.30; Laboratoire de chimie mathématique
	<b>Règle pour la toxicité pour le développement et la reproduction (TRD)</b>			
1	Le profileur [TRD] indique un mécanisme positif	Alerte par un seul modèle	2	Boîte à outils de l'OCDE v4.4

#### Abréviations :

GSH = profileur mécaniste de la boîte à outils QSAR v4.2-4.4 de l'OCDE pour la liaison covalente avec le groupe thiol du glutathion

h-CLAT = profileur mécaniste de la boîte à outils QSAR v4.2-4.4 de l'OCDE pour l'activation des lignes cellulaires humaines (h-CLAT) dans l'essai *in vitro* de sensibilisation cutanée

DPRA Cys / Lys = essai de liaison directe sur la réactivité peptidique (*Direct Peptide Reactivity Assay*, DPRA) avec la cystéine (Cys) et la lysine (Lys) avec résultat supérieur ou inférieur à un épuisement de 13 % des peptides

AC = aberration chromosomique

OASIS = suite de modélisation OASIS du Laboratoire de chimie mathématique

TIMES = simulateur de métabolisme dans les tissus (*Tissues MEtabolism Simulator*, TIMES) dans les modèles QSAR produits par le Laboratoire de chimie mathématique

COMET = essai *in vitro* qui mesure les dommages à l'ADN dans des cellules eucaryotes individuelles (Olive et Banáth 2006)

TGR = essai de mutation génique chez les rongeurs transgéniques (*Transgenic rodent gene*, TGR) (Lambert et al. 2005)

ISS = Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italie

TRD = Toxicité pour le développement et la reproduction

S.O. = Sans objet

## 2. *In chemico*

La classification du danger d'après les données *in chemico* (liaison aux protéines) était basée sur l'ensemble actuel de règles des profileurs de la boîte à outils v4.4.1 de l'OCDE *in silico* et elles peuvent

être consultées pour chacun des paramètres *in chemico* dans le tableau 3 ci-dessous. Aucune règle concernant la puissance n'était disponible pour les données de formation d'adduits par CLSM/SM. Les règles pour l'essai DPRA ont donc été appliquées aux données CLSM/SM.

**Tableau 3 : Règles de classification du danger et d'établissement de la cote de confiance pour les données des essais de réaction *in chemico***

Règle	Description de la règle	Classe de danger	Cote de confiance	Référence
1	DPRA > 21 %	3	5	Boîte à outils v4.4.1 de l'OCDE, base de données CR <sub>50</sub> ; profileur DPRA; Roberts et al. 2010; Schultz et al. 2005, 2006a, 2006b, 2007, 2009
1	DPRA 9-21 %	2	5	Boîte à outils v4.4.1 de l'OCDE, base de données CR <sub>50</sub> ; profileur DPRA; Roberts et al. 2010; Schultz et al. 2005, 2006a, 2006b, 2007, 2009
1	DPRA < 9 %	1	5	Boîte à outils v4.4.1 de l'OCDE, base de données CR <sub>50</sub> ; profileur DPRA; Roberts et al. 2010; Schultz et al. 2005, 2006a, 2006b, 2007, 2009
2	GSH ≤ 15 mmol/L	3	5	Boîte à outils v4.4.1 de l'OCDE, base de données CR <sub>50</sub> ; profileur de GSH; Roberts et al. 2010; Schultz et al. 2005, 2006a, 2006b, 2007, 2009
2	GSH 16-70 mmol/L	2	5	Boîte à outils v4.4.1 de l'OCDE, base de données CR <sub>50</sub> ; profileur de GSH; Roberts et al. 2010; Schultz et al. 2005, 2006a, 2006b, 2007, 2009
2	GSH > 70 mmol/L ou inactif	1	5	Boîte à outils v4.4.1 de l'OCDE, base de données CR <sub>50</sub> ; profileur de GSH; Roberts et al. 2010; Schultz et al. 2005, 2006a, 2006b, 2007, 2009
3	CLSM/SM > 21 %	3	5	Boîte à outils v4.4.1 de l'OCDE, base de données CR <sub>50</sub> ; profileur DPRA; Roberts et al. 2010; Schultz et al. 2005, 2006a, 2006b, 2007, 2009
	CLSM/SM 9-21 %	2	5	Boîte à outils v4.4.1 de l'OCDE, base de données CR <sub>50</sub> ; profileur DPRA; Roberts et al. 2010; Schultz et al. 2005, 2006a, 2006b, 2007, 2009
	CLSM/SM < 9 %	1	5	Boîte à outils v4.4.1 de l'OCDE, base de données CR <sub>50</sub> ; profileur DPRA; Roberts et al. 2010; Schultz et al. 2005, 2006a, 2006b, 2007, 2009

Abréviations :

GSH = données fournies par le profileur mécaniste de la boîte à outils QSAR v4.2-4.4 de l'OCDE pour la liaison covalente avec le groupement thiol du glutathion (concentration relative pour un épuisement de 50 % : CR<sub>50</sub>)

DPRA Cys/Lys = essai de liaison directe sur la réactivité peptidique (*Direct Peptide Reactivity Assay*, DPRA) avec la cystéine (Cys) et la lysine (Lys) (épuisement en %)

CLSM/SM = chromatographie liquide avec spectrométrie de masse en tandem (épuisement en %)

### 3. *In vitro*

**Tableau 4 : Règles de classification du danger et d'établissement de la cote de confiance pour la génotoxicité *in vitro***

Règle	Description de la règle	Classification du danger	Cote de confiance	Paramètres
1	Résultat positif dans n'importe quel essai <i>in vitro</i> unique, aucun résultat équivoque	3	5	T143; mutation génique I; aberration chromosomique II (MHLW, Japon); mutagénicité I (ECVAM); aberration chromosomique I (Oasis); aberration chromosomique V (ECVAM); micronoyau I Aberration chromosomique IV (EFSA) Mutation génique II
2	Résultat négatif dans tous les essais <i>in vitro</i> , aucun résultat équivoque	1	5	
3	Résultats <i>in vitro</i> positifs ou négatifs, dont certains sont équivoques	3 ou 1	3	

### 4. *In vivo*

Des règles identiques pour la sélection, la classification du danger et l'établissement de cotes de confiance pour les données *in vivo* énumérées à l'annexe III dans le cas de la toxicité médiée par des récepteurs sont également utilisées pour la réactivité chimique et la génotoxicité, car l'une ou l'autre de

ces interactions peut mener à des effets sur le développement et la reproduction. Toutefois, les données sur la toxicité aiguë pour les espèces aquatiques comprennent les données sur la mortalité pour tenir compte des effets dus à la réactivité chimique. De plus, les données catégorielles pour la génotoxicité comprennent les paramètres suivants qui sont absents des données catégorielles pour les relations médiées par des récepteurs :

- T143 (souche)
- Aberration chromosomique V (ECVAM)
- Micronoyau I
- Micronoyau II
- Aberration chromosomique IV (EFSA)
- Mutation génique II
- Mutation génique I
- Mutagénicité I (ECVAM)

<b>Règles de classification du danger pour les mammifères à l'aide de données numériques et catégorielles</b>		
<b>Règle</b>	<b>Description de la règle</b>	<b>Classification du danger</b>
1	La valeur est $\leq 10$ mg/kg p.c. <b>OU</b> est positive (pos) dans n'importe quel essai <i>in vivo</i>	3
2	La valeur est entre $> 10$ et $\leq 500$ mg/kg p.c.	2
3	La valeur est $> 500$ mg/kg p.c. <b>OU</b> est négative (nég) ou inactive dans tous les essais	1
<b>Règles d'établissement de la cote de confiance à l'aide de données numériques et catégorielles</b>		
<b>Règle</b>	<b>Description de la règle</b>	<b>Cote de confiance</b>
1	5 <sup>e</sup> centile des données numériques <b>OU</b> données catégorielles « pos » ou « nég » sans résultat équivoque	26
2	Valeur numérique unique <b>OU</b> données catégorielles « pos » ou « nég » avec résultats équivoques	21

Remarque : Lorsque les données numériques et catégorielles étaient toutes deux disponibles pour une substance, on a privilégié les données numériques.

Les paramètres catégoriels ci-dessus sont similaires à ceux qui ont été utilisés pour les données de génotoxicité *in vitro*.

## Références

[Accounting for data variability, a key factor in \*in vivo/in vitro\* relationships: application to the skin sensitization potency \(\*in vivo\* LLNA versus \*in vitro\* DPRA\) example](#). J Appl Toxicol. 36(12):1568-1578. (disponible en anglais seulement)

Enoch SJ, Cronin MTD, Schultz TW, Madden JC. 2008. Quantitative and mechanistic read-across for predicting skin sensitization potential of alkenes acting via Michael addition. Chem Res Toxicol. 21:513-520. (disponible en anglais seulement)

Gerberick GF, Vassallo JD, Bailey RE, Chaney JG, Morrall SW, Lepoittevin JP. 2004. Development of a peptide reactivity assay for screening contact allergens. Toxicol Sci. 81:332-343. (disponible en anglais seulement)

Jaworska J, Natsch A, Ryan C, Strickland J, Ashikaga T, Miyazawa M. 2015. Bayesian integrated testing strategy (ITS) for skin sensitization potency assessment: a decision support system for quantitative weight of evidence and adaptive testing strategy. Arch Toxicol. 89(12):2355-2383. (disponible en anglais seulement)

Lambert IB, Singer TM, Boucher SE, Douglas GR. 2005. [Detailed review of transgenic rodent mutation assays](#). Mutat Res. 590(1-3):1-280. (disponible en anglais seulement)

Mekenyan O, Dimitrov S, Serafimova R, Thompson E, Kotov S, Dimitrova N, Walker J. 2004. Identification of the structural requirements for mutagenicity by incorporating molecular flexibility and metabolic activation of chemicals I: TA100. Chem Res Toxicol. 17(6):753-766. (disponible en anglais seulement)

Mekenyan O, Todorov M, Serafimova R, Stoeva S, Aptula A, Finking R, Jacob E. 2007. Identifying the structural requirements for chromosomal aberration by incorporating molecular flexibility and metabolic activation of chemicals. Chem Res Toxicol. 20(12):1927-1941. (disponible en anglais seulement)

Micronucleus ISSMIC [database of *in vivo* micronucleus mutagenicity assay results]. 2011. Ver. v4b. Rome (IT): Istituto Superiore di Sanità (ISS); Liebefeld (CH): Federal Office of Public Health. [Benigni R, Battistelli CL, Bossa C, Tcheremenskaia O, Crettaz P. 2013. New perspectives in toxicological information management, and the role of ISSTOX databases in assessing chemical mutagenicity and carcinogenicity. Mutagenesis. 28(4):401-409]. (disponible en anglais seulement)

Natsch A, Gfeller H. 2008. LC-MS-based characterization of the peptide reactivity of chemicals to improve the *in vitro* prediction of the skin sensitisation potential. Toxicol Sci. 106:464-478. (disponible en anglais seulement)

Natsch A, Emter R, Gfeller H, Haupt T, Ellis G. 2015. Predicting skin sensitizer potency based on *in vitro* data from KeratinoSens and kinetic peptide binding: global versus domain-based assessment. Toxicol Sci. 143(2):319-332. (disponible en anglais seulement)

Olive P, Banáth J. 2006. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. *Nat Protoc.* 1:23–29. (disponible en anglais seulement)

Roberts DW, Schultz TW, Wolf EM, Aptula AO. 2010. Experimental reactivity parameters for toxicity modeling: Application to aquatic toxicity of Sn2 electrophiles to *Tetrahymena pyriformis*. *Chem Res Toxicol.* 23:228-234. (disponible en anglais seulement)

Schultz TW, Carlson RE, Cronin MTD, Hermens JLM, Johnson R, O'Brien PJ, Roberts DW, Siraki A, Wallace KD, Veith GD. 2006. A conceptual framework for predicting toxicity of reactive chemicals: Models for soft electrophilicity. *SAR QSAR Environ Res.* 17:413-428. (disponible en anglais seulement)

Schultz TW, Rogers K, Aptula AO. 2009. Read-across to rank skin sensitization potential: Subcategories for the Michael acceptor domain. *Contact Dermatitis.* 60:21-31. (disponible en anglais seulement)

Schultz TW, Yarbrough JW, Johnson EL. 2005. Structure-activity relationships for glutathione reactivity of carbonyl-containing chemicals. *SAR QSAR Environ Res.* 16:313-322. (disponible en anglais seulement)

Schultz TW, Yarbrough JW, Koss SK. 2006. Identification of reactive toxicants: Structure-activity relationships for amides. *Cell Biol Toxicol.* 22:339-349. (disponible en anglais seulement)

Schultz TW, Yarbrough JW, Hunter RS, Aptula AO. 2007. Verification of the structural alerts for Michael acceptors. *Chem Res Toxicol.* 20:1359-1363. (disponible en anglais seulement)

Serafimova R, Todorov M, Pavlov T, Kotov S, Jacob E, Aptula A, Mekenyan O. 2007. Identification of the structural requirements for mutagenicity, by incorporating molecular flexibility and metabolic activation of chemicals. II. General Ames mutagenicity model. *Chem Res Toxicol.* 20:662-676. (disponible en anglais seulement)

[TIMES] [Tissue MEtabolism Simulator \[prediction module\]](#). 2018. Ver. 2.27.19. Bourgas (BG): University "Prof. Dr. Assen Zlatarov", Laboratoire de chimie mathématique. (disponible en anglais seulement)

Urbisch D, Mehling A, Guth K, Ramirez T, Honarvar N, Kolle S, Landsiedel R, Jaworska J, Kern P, Gerberick F, et al. 2015. Assessing skin sensitization hazard in mice and men using non-animal test methods. *Regulat Toxicol Pharmacol.* 71:337-351. (disponible en anglais seulement)

Yarbrough JW, Schultz TW. 2007. Abiotic sulfhydryl reactivity: A predictor of aquatic toxicity for carbonyl-containing  $\alpha,\beta$ -unsaturated chemicals. *Chem Res Toxicol.* 20:558-562. (disponible en anglais seulement)

## 14. ANNEXE V : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance du mode d'action toxique

Pour le mode d'action toxique (MdA), on cherche à établir un consensus entre l'établissement de profils *in silico* et les approches basées sur les résidus tissulaires pour distinguer les interactions narcotiques ou « non spécifiques » (classe de danger 1) des approches basées sur des interactions spécifiques et sont donc plus puissantes (classe de danger 3). Une plus grande confiance est accordée lorsque les deux approches concordent. Les modes d'action sont d'abord basés sur les MdA observés et connus (d'après Baron et al. 2015). Toutefois, ceux-ci ne n'existent que pour quelques substances visées par la CRE2. Par conséquent, on a déterminé les MdA en utilisant les résultats *in silico* lorsqu'aucun MdA empirique n'était disponible. Les règles et approches pour l'évaluation *in silico*, les résidus tissulaires et le MdA consensuel final sont traitées ci-dessous.

### 1. *In silico*

L'établissement du profil *in silico* du mode d'action comportait une approche consensuelle utilisant six QSAR pour les MdA :

- Profileur de mécanisme d'action iSafeRat (Bauer et al. 2018)
- ASTER (Russom et al. 1997; ASTER 1999)
- Assignation de MdA pour les poissons subissant une exposition aiguë dans TEST (Martin et al. 2013; Martin et al. 2015)
- Assignation de MdA pour les poissons subissant une exposition aiguë dans OASIS (Dimitrov et al. 2003)
- Verharr (Verharr et al. 1992; Verharr et al. 2000; Enoch et al. 2008)
- Profileur de la boîte à outils de l'OCDE pour les découpleurs de la phosphorylation oxydative (S. Enoch et Laboratoire de chimie mathématique)

**Tableau 1 : Règles de classification du danger et d'établissement de la cote de confiance pour l'établissement de profils des MdA *in silico***

Règle	Description de la règle	Classe de danger	Cote de confiance
1	≥ 5 modèles concordent	1 ou 3	5
2	4 modèles concordent	1 ou 3	4
3	3 modèles concordent	1 ou 3	3
4	2 modèles concordent	1 ou 3	2
5	Un seul modèle	1 ou 3	1
6	1-3 modèles concordent pour les deux classes (résultat équivoque)	3	1

Le MdA pour les alcools  $\alpha,\beta$ -insaturés, les esters, les diesters, les phénols et les anilines (si ce n'est pas un découpleur dans ASTER ou TEST), les quinoléines, les chlorodiesteres et les amines a été établi à « narcose » dans tous les modèles, sauf dans iSafeRat en raison de considérations relatives aux métabolites. Les données probantes indiquent que la puissance de ces classes ne dépasse pas la narcose de référence lorsqu'elles sont examinées à l'aide d'approches basées sur les résidus tissulaires (Armitage et Bonnell 2017). Les phénols et les anilines évalués à l'aide d'OASIS ont été analysés pour les découpleurs en utilisant les approches d'ASTER, de TEST ou de l'OCDE. Lorsqu'il a été déterminé que le MdA était équivoque (le même nombre de modèles indiquaient un MdA spécifique ou non spécifique), on a alors choisi un MdA spécifique par prudence. Bien que la sélection du type de MdA spécifique n'ait pas d'impact sur la classification du danger ou la cote de confiance, on a utilisé l'ordre suivant des approches QSAR pour la sélection du type de MdA spécifique : iSafeRat; ASTER; TEST; OASIS; Verharr.

Les MdA spécifiques suivants, sans ordre particulier, ont été recensés dans la CRE2 selon les approches QSAR ci-dessus (il est à noter que certains MdA se chevauchent en raison de descriptions légèrement différentes des résultats des modèles) :

Réactivité des carbonyles (aldéhyde éq. n° 3); narcose; réactivité; découpleur de la phosphorylation oxydative; réactivité des carbonyles (aldéhyde éq. n° 3); arrimage du récepteur; perturbation enzymatique; réactivité basée sur l'alkylation / arylation; réactivité basée sur les hydrazines; inhibition de l'AChE médiée par les organophosphorés; substances chimiques de la famille du pyridinium; réactivité des carbonyles (aldéhyde éq. n° 2); substances chimiques de la famille des ammoniums quaternaires; réactivité basée sur les sulfhydryles; réactivité basée sur les isocyanates; neurotoxiques : strychnine; réactivité des carbonyles (aldéhyde éq. n° 1); neurotoxique : caféine; réactivité non précisée; neurotoxique : de type cyclodiène; groupe de dinitroaromatiques réactifs; réactivité basée sur l'acylation; neurotoxicité; toxicité des acrylates; inhibition de l'AChE; inhibition basée sur les alcools  $\beta$ -halogénés; découpleur; réactivité basée sur les composés nitroso; réactivité basée sur les carbonyles; dicétones réactifs; acrylate difonctionnel réactif; inhibition des acétophénones N-halogénés; neurotoxique : pyréthroïde; réactivité basée sur le malonitrate; réactivité basée sur les oximes; inhibition de l'AChE médiée par le carbamate; réactivité des carbonyles (aldéhyde éq. n° 1); alcools  $\alpha,\beta$ -insaturés; réactivité de l'acétamidophénol; phénols et anilines; réactivité basée sur les nitriles; réactivité des carbonyles (aldéhyde éq. n° 2).

## 2. Approches basées sur les résidus tissulaires

Le calcul des résidus tissulaires (RT) n'a été effectué que pour les substances organiques neutres en raison des limites des approches des RT lorsqu'elles sont appliquées aux substances chimiques ionogènes. Trois approches avec les RT ont été examinées. Cependant, deux de ces trois approches (RCC50 et CMC50) utilisaient trois méthodes de calcul différentes (décrites ci-dessous) basées sur des coefficients de partage différents. En tout, sept approches ont été étudiées afin de déterminer s'il existe un consensus entre elles. Toutes les approches des RT s'appuient sur la détermination de la dose létale médiane (DL50) à partir d'une concentration tissulaire critique, soit sur la base du corps entier, soit au niveau de la membrane cellulaire. Les approches utilisant les résidus corporels critiques pour la létalité

médiane (RCC50) et l'activité létale médiane (AL50) sont basées sur le corps entier, tandis que l'approche basée sur la concentration membranaire critique (CMC50) est paramétrée au niveau de la membrane cellulaire et donc est plus proche ou au niveau du site d'action toxique. Les approches des RT nécessitent souvent comme intrants des données sur la toxicité létale médiane. Les données pour les espèces de poissons seulement ont été utilisées dans la CRE2, car les méthodes RT ont été démontrées en grande partie en utilisant les données de toxicité sur les poissons et les QSAR basés sur les MdA ont également largement utilisé des données de toxicité pour les poissons. Les approches des RT utilisées dans la CRE2 sont décrites en détail dans Armitage (2018) et Armitage et al. (2018) et sont résumées ci-dessous.

Les données empiriques moyennes de toxicité pour les poissons ont été privilégiées pour le calcul des RT ( $n = \sim 1\ 600$ ). La cote de confiance pour les données empiriques a reçu une valeur plus élevée que les RT utilisant la toxicité prévue pour les poissons. Les règles de sélection de la toxicité aiguë létale médiane pour les poissons ( $CL_{50}$ ) sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous. Les données empiriques de toxicité pour les poissons ont été extraites de la boîte à outils QSAR v4.3 / 4.4 de l'OCDE. Si une valeur empirique n'était pas disponible, on a utilisé une approche hybride basée sur le meilleur modèle / consensus des modèles s'appuyant sur une comparaison de sept modèles QSAR de toxicité aiguë pour les poissons réalisée par ECCC et utilisant toutes les substances dans la CRE2. L'analyse a confirmé que les modèles les plus performants (d'après l'erreur quadratique moyenne résiduelle et l'analyse de corrélation) étaient les modèles QSAR AIEPS d'ECCC et TEST de l'EPA, qui ont donné des résultats équivalents (voir l'annexe I pour la description des modèles). Ces résultats confirment une analyse précédente d'ECCC et de collègues (Moore et al. 2008), qui a montré qu'en utilisant un petit ensemble de données sur des substances organiques halogénées, le modèle le plus performant était un modèle de réseau neuronal probabiliste. Ce modèle s'appuie sur le même fondement que le modèle AIEPS d'ECCC.

### RCC50

L'approche des résidus corporels critiques (RCC) est présente dans la littérature scientifique depuis plusieurs années (McCarty et al. 1992; McCarty et Mackay 1993; Barron et al. 1997; Barron et al. 2002; Meador et al. 2011; Barron et al. 2015). L'approche des RCC est utile pour identifier les substances toxiques de référence censées provoquer une toxicité dans une plage relativement étroite de concentrations dans les tissus des organismes (p. ex., 1 à 10 mmol/kg pour les substances organiques neutres hydrophobes), même si la concentration létale externe (p. ex., la  $CL_{50}$  pour l'essai de toxicité en milieu aquatique) ou la dose peut varier de plusieurs ordres de grandeur. On a observé que les substances chimiques exerçant une toxicité par des MdA spécifiques ont des valeurs RCC bien inférieures à ce seuil, ce qui permet son utilisation pour différencier les substances toxiques de référence (narcose) des substances qui ne sont pas des substances toxiques de référence (Armitage 2018).

McCarty et al. (1992) ont proposé l'équation suivante pour estimer les RCC correspondant à la toxicité de référence pour les substances chimiques organiques neutres dont les valeurs  $\log K_{oe}$  sont comprises entre -1,5 et 6,0 :

$$\text{RCC50} = 2,5 \text{ mmol/kg} + 50 / K_{oe}$$

Sur cette plage de valeurs  $\log K_{oe}$ , les RCC pour la toxicité de référence vont de 1 580 mmol/kg à 2,5 mmol/kg, respectivement. Il est à noter que lorsque le  $\log K_{oe}$  de substance chimique est supérieur à 1, le RCC estimé tombe dans la plage empirique des RCC communément appliqués (c.-à-d. 1 à 10 mmol/kg). L'avantage d'appliquer l'équation ci-dessus est que les RCC estimés pour les substances chimiques hydrophiles sont « corrigés » pour tenir compte du fait que les lipides ne constituent plus la phase de sorption dominante dans l'organisme.

Les valeurs  $CL_{50}$  empiriques ou obtenues par modèle QSAR pour les substances chimiques organiques neutres peuvent également être converties en RCC (mmol/kg) à l'aide de l'expression suivante :

$$\text{RCC50} = CL_{50} \times K_{BE}$$

où la  $CL_{50}$  (concentration létale médiane) est en unités de mmol/L et  $K_{BE}$ , le coefficient de partage biote-eau (BE) à l'équilibre, est en L/kg. Le partage biote-eau pour les substances chimiques organiques neutres a été estimé selon deux méthodes :

$$K_{BE} = 0,05K_{oe} + 0,8$$

$$K_{BE} = 0,0375 K_{SE} + 0,0125 K_{ME} + 0,8$$

où 0,05 = teneur en lipides de l'organisme; 0,8 est la teneur en eau de l'organisme; 0,0375 est la teneur présumée de lipides de stockage de l'organisme;  $K_{SE}$  est le coefficient de partage entre les lipides de stockage et l'eau; 0,0125 est la teneur présumée en lipides des membranes dans l'organisme; et  $K_{ME}$  est le coefficient de partage entre la membrane et l'eau. Les valeurs  $K_{SE}$  ont été estimées à l'aide de la relation pp-LFER (relation de l'énergie libre linéaire polyparamètre) figurant dans la base de données LSER de l'UFZ, disponible sur le site <http://www.ufz.de/lserd>. Les valeurs  $K_{ME}$  dans cette expression sont également basées sur les relations pp-LFER. L'inclusion de la teneur en eau des organismes dans l'équation ci-dessus est critique lors du calcul des RCC pour les substances chimiques hydrophiles ( $\log K_{oe} < 2$ ), car on ne peut pas supposer que les lipides constituent la principale phase de stockage dans l'organisme. La plage des valeurs RCC50 de 1 à 10 mmol/kg pour la toxicité de référence suppose implicitement que la majeure partie de la charge chimique est sorbée sur les phases lipidiques (c.-à-d. les membranes). Pour cette raison, la plage de toxicité de référence des RCC de 1-10 mmol/kg (médiane de ~ 3 mmol/kg) n'est valable que pour les substances chimiques dont le  $\log K_{oe}$  est supérieur à 1. Par conséquent, des règles encadrant le domaine d'application ont été élaborées pour les règles des RT dans les tableaux ci-dessous.

### CMC50

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la CMC50 est davantage axée sur le site d'action toxique pour la narcose (c.-à-d. les membranes) (Escher et al., 2002). Tout comme avec l'approche des RCC50, la CMC50 s'applique aux substances toxiques de référence provoquant une concentration

similaire dans les membranes, que l'on propose de centrer autour de 100 mmol/kg de lipides (Endo et al 2011; Goss et Endo, 2016; Goss et al. 2018).

La CMC50 (mmol/kg de lipides) peut être calculée pour des substances chimiques organiques neutres et des substances chimiques ionogènes à partir des valeurs  $CL_{50}$  et du coefficient de partage membrane-eau à l'aide de l'expression suivante :

$$CMC50 = K_{ME} \times CL_{50}$$

où  $CL_{50}$  est en mmol/L et la valeur  $K_{ME}$  est en L/kg de lipides et peut être obtenue par diverses méthodes, notamment les approches pp-LFER mentionnées ci-dessus (p. ex., via le site Web LSER de l'UFZ), extrapolée à partir de la valeur  $K_{oe}$  mesurée empiriquement (Droge et al. 2017) ou calculée en utilisant d'autres outils *in silico* de chimie quantique comme COSMOmic (Klamt et al. 2008). L'approche des CMC est considérée comme étant plus largement applicable (c.-à-d. qu'elle s'applique également aux substances chimiques dont la valeur  $\log K_{oe} < 2$ ), car le calcul traite explicitement le site d'action de la toxicité de référence (c.-à-d. les membranes). Cependant, il subsiste des incertitudes quant à son application aux substances superhydrophiles (c.-à-d. elles ne sont pas encore bien étudiées). Par conséquent, des règles similaires au domaine d'application des valeurs  $K_{oe}$  pour la CB50 ont été appliquées à la CMC50.

## AL50

Les mérites et les limites potentielles du concept d'activité de la substance chimique, appelée ici activité létale (AL50), dans le contexte de l'écotoxicité, sont également bien décrits dans la littérature scientifique (p. ex., Mayer et Reichenberg 2006; Mackay et al. 2009; Mackay et al. 2011; Thomas et al. 2015; Goss et Endo 2016; Thomas et al. 2016). L'hypothèse sous-jacente de l'AL50 est que l'on peut s'attendre à ce que les substances toxiques de référence provoquent une toxicité à des activités chimiques similaires (0,01–0,1), même si la  $CL_{50}$  varie de plusieurs ordres de grandeur. On peut calculer l'AL50 (sans unité) à partir des valeurs  $CL_{50}$  des substances chimiques organiques neutres en utilisant l'expression suivante :

$$AL50 = CL_{50} / S_E$$

où  $S_E$  est la solubilité dans l'eau (mg/L) de la substance chimique liquide ou la solubilité dans l'eau liquide sous-refroidie si la substance est un solide (mg/L). On calcule la solubilité des solides dans l'eau liquide sous-refroidie en utilisant le rapport de fugacité (F) (Mackay 2001; Mackay et al. 2011). L'approche de l'AL50 suppose que l'équilibre chimique est atteint entre toutes les phases (c.-à-d. externes, internes) et donc que l'AL50 estimée à partir de la  $CL_{50}$  est égale à l'activité chimique du corps entier, y compris les membranes cellulaires. Si des conditions de non-équilibre s'appliquent (p. ex., un métabolisme rapide), l'AL50 externe peut ne pas être représentative de l'AL50 interne. Le concept d'activité létale n'est pas applicable aux substances totalement miscibles (c.-à-d. que l'AL50 devient sans bornes) et est beaucoup moins bien développé pour les substances chimiques ionogènes, car il n'y a pas

de consensus dans la littérature sur la façon de l'appliquer ainsi que sur les problèmes de mesure de la valeur  $S_E$ .

**Tableau 2 : Règles de classification du danger et d'établissement de la cote de confiance pour les résidus tissulaires avec données prévues et données empiriques**

<b>RÈGLES POUR LES APPROCHES DES RÉSIDUS TISSULAIRES AVEC DES DONNÉES DE TOXICITÉ PRÉVUES</b>			
<b>Règle</b>	<b>Description de la règle</b>	<b>Classification du danger</b>	<b>Cote de confiance</b>
1	Consensus de 7 approches	1 ou 3	5
2	Consensus de 6 approches	1 ou 3	4
3	Si le consensus repose sur moins de 6 approches, on utilise alors le MdA basé sur l'approche de la concentration membranaire critique	1 ou 3	3
<b>RÈGLES POUR LES APPROCHES DES RÉSIDUS TISSULAIRES AVEC DES DONNÉES DE TOXICITÉ EMPIRIQUES</b>			
<b>Règle</b>	<b>Description</b>	<b>Classification du danger</b>	<b>Cote de confiance</b>
4	Consensus de 7 approches	1 ou 3	10
5	Consensus de 6 approches	1 ou 3	9
6	Si le consensus repose sur moins de 6 approches, on utilise alors le MdA basé sur l'approche de la concentration membranaire critique	1 ou 3	8

Remarque : À l'extérieur du domaine des approches des résidus tissulaires avec données empiriques et prévues :  $\log K_{oe} < 2$ ,  $\log K_{oe} > 6$ , solubilité dans l'eau  $< CL_{50}$ .

**Tableau 3 : Règles de classification du danger et d'établissement de la cote de confiance pour la classification finale du MdA**

<b>RÈGLES POUR LA CLASSIFICATION FINALE DU MDA</b>				
<b>Règle</b>	<b>Description de la règle</b>	<b>Classification du danger</b>	<b>Cote de confiance</b>	<b>Approche utilisée pour sélectionner le MdA</b>
1	MdA empirique disponible	1 ou 3	15	MoATox
2	Le QSAR et le MdA pour les RCC concordent	1 ou 3	1 à 15	QSAR
3	Le QSAR et le MdA pour les RCC ne concordent pas; MdA = RCC empiriques	1 ou 3	8 à 10	RCC
4	Le QSAR et le MdA pour les RCC ne concordent pas;	1 ou 3	4 à 5	QSAR

	MdA = QSAR avec confiance élevée			
5	Le QSAR et le MdA pour les RCC ne concordent pas; MdA = RCC avec confiance prévue élevée	1 ou 3	4 à 5	RCC
6	RCC = S.O.; MdA = QSAR avec faible niveau de confiance	1 ou 3	1 à 3	QSAR
7	Si le MdA pour les RCC est hors domaine; MdA = QSAR	1 ou 3	1 à 5	QSAR

**Tableau 4 : Règles pour le choix de la toxicité aiguë médiane pour les poissons (CL<sub>50</sub>)**

Règle	Description de la règle
1	Log K <sub>oe</sub> doit être < 9; si > 9, aucune donnée sur la toxicité des poissons n'est acceptée (essais de toxicité aiguë hors domaine et QSAR)
2	Données empiriques de toxicité pour les poissons privilégiées par rapport aux valeurs QSAR même si la solubilité dans l'eau (S <sub>E</sub> ) est plus grande que la valeur estimée, mais ne peut pas dépasser la règle de > 9
3	Prévisions du modèle utilisées pour les sels organiques des métaux
4	Si la CL <sub>50</sub> est plus grande que la S <sub>E</sub> prévue ou mesurée, alors la S <sub>E</sub> est utilisée comme CL <sub>50</sub>
5	Solubilité prévue dans l'eau calculée d'après la moyenne des modèles QSAR AIEPS et TEST (modèles donnant le meilleur rendement dans la comparaison de cinq modèles de S <sub>E</sub> réalisée par ECCC), à moins qu'aucune prévision de la S <sub>E</sub> ne soit possible dans l'un ou l'autre modèle, alors on utilise la S <sub>E</sub> d'un seul modèle, ou on indique S.O. (sans objet)
6	Si le MdA a été déterminé comme étant une narcose (non spécifique), la CL <sub>50</sub> pour les poissons a été obtenue à l'aide du modèle AIEPS, à moins qu'aucune prévision ne fût possible, sinon la CL <sub>50</sub> pour les poissons d'après le modèle TEST avec CL <sub>50</sub> a été utilisée
7	Si on a déterminé que le MdA est spécifique, la CL <sub>50</sub> pour les poissons basée sur le MdA dans le modèle TEST a été utilisée, à moins qu'aucune prévision ne fût possible, alors la CL <sub>50</sub> pour les poissons d'après le modèle AIEPS a été utilisée
8	Si aucune prévision n'était possible avec les modèles QSAR AIEPS et TEST, la valeur CL <sub>50</sub> pour les poissons est alors la moyenne des valeurs de tous les autres modèles utilisés dans l'analyse des sept modèles de comparaison QSAR pour la CL <sub>50</sub> chez les poissons, réalisée par ECCC (ECOSAR, OASIS, ASTER, ACD Labs, TOPKAT), si on a encore np, aucune prévision n'est possible
9	Si on ne peut obtenir aucune donnée empirique pour la prévision QSAR, le résultat est alors sans objet (S.O.)

## Références

- [ASTER] [Assessment Tools for the Evaluation of Risk](#). 1999. Duluth (MN): US Environmental Protection Agency, Mid-Continent Ecology Division. [accès restreint]. (disponible en anglais seulement)
- Armitage J, Arnot JA, Bonnell M. 2018. Comparing mode of action (MOA) classification using body residues, membrane concentrations and chemical activity for chemical prioritization [Abstract]. 39e reunion annuelle de la Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC) d'Amérique du Nord; 4-8 novembre 2018; Sacramento, California. (disponible en anglais seulement)
- Armitage J. 2018. Generation of tissue residue, critical membrane concentration and toxicity ratios for organic substances on the Canadian DSL. Gatineau (QC): Environnement et Changement climatique Canada. (disponible en anglais seulement)
- Baron MG, Lilavois CR, Martin TM. 2015. MOATox: A comprehensive mode of action and acute toxicity database for predictive model development. *Aquat Toxicol.* 161:102-107. (disponible en anglais seulement)
- Barron MG, Anderson MJ, Lipton J, Dixon DG. 1997. Evaluation of critical body residue QSARs for predicting organic chemical toxicity to aquatic organisms. *SAR QSAR Environ Res.* 6:47-62. (disponible en anglais seulement)
- Barron MG, Hansen JA, Lipton J. 2002. Association Between contaminant tissue residues and effects in aquatic organisms. *Rev Environ Contam Toxicol.* 173:1-37. (disponible en anglais seulement)
- Barron MG, Lilavois CR, Martin TM. 2015. MOAtox: A comprehensive mode of action and acute aquatic toxicity database for predictive model development. *Aquat Toxicol.* 161:102-107. (disponible en anglais seulement)
- Bauer F, Thomas PC, Fouchard SY, Neunlist SJM. 2018. [A new classification algorithm based on mechanisms of action](#). *Computat Toxicol.* 5:8-15. (disponible en anglais seulement)
- Dimitrov SD, Mekenyan OG, Sinks GD, Schultz TW. 2003. Global modeling of narcotic chemicals: ciliate and fish toxicity. *J Mol Structr.* 622(1-2):62-70. (disponible en anglais seulement)
- Droge ST, Hermens JL, Gutsell S, Rabone J, Hodges G. 2017. Predicting the phospholipophilicity of monoprotic positively charged amines. *Environ Sci Process Impacts.* 19:307-323. (disponible en anglais seulement)
- Endo S, Escher BI, Goss KU. 2011. Capacities of membrane lipids to accumulate neutral organic chemicals. *Environ Sci Tech.* 45:5912-5921. (disponible en anglais seulement)
- Enoch S J, Hewitt M, Cronin MTD, Azam S, Madden JC. 2008. Classification of chemicals according to mechanism of aquatic toxicity: an evaluation of the implementation of the Verhaar scheme in Toxtree. *Chemosphere.* 73(3):243-248. (disponible en anglais seulement)

- Escher BI, Eggen RIL, Schreiber U, Schreiber Z, Vye E, Wisner B, Schwarzenbach RP. 2002. Baseline toxicity (narcosis) of organic chemicals determined by *in vitro* membrane potential measurements in energy-transducing membranes. *Environ Sci Tech.* 36:1971-1979. (disponible en anglais seulement)
- Goss KU, Bittermann K, Henneberger L, Linden L. 2018. Equilibrium biopartitioning of organic anions - a Case study for humans and fish. *Chemosphere.* 199:174-181. (disponible en anglais seulement)
- Goss KU, Endo S. 2016. Comment on application of the activity framework for assessing aquatic ecotoxicology data for organic chemicals. *Environ Sci Tech.* 50:4139-4140. (disponible en anglais seulement)
- Klamt A, Huniar U, Spycher S, Keldenich J. 2008. COSMOmic: A mechanistic approach to the calculation of membrane-water partition coefficients and internal distributions within membranes and micelles. *J Phys Chem.* 112(38):12148-12157. (disponible en anglais seulement)
- Mackay D, Arnot JA, Petkova EP, Wallace KB, Call DJ, Brooke LT, Veith GD. 2009. The physicochemical basis of QSARs for baseline toxicity. *SAR QSAR Environ Res.* 20:393-414. (disponible en anglais seulement)
- Mackay D, Arnot JA, Wania F, Bailey RE. 2011. Chemical activity as an integrating concept in environmental assessment and management of contaminants. *Integr Environ Assess Manage.* 7:248-255. (disponible en anglais seulement)
- Maeder V, Escher BI, Scheringer M, Hungerbühler K. 2004. Toxic ratio as an indicator of the intrinsic toxicity in the assessment of persistent, bioaccumulative, and toxic chemicals. *Environ Sci Technol.* 38(13):3659-3666. (disponible en anglais seulement)
- Martin TM, Grulke CM, Young DM, Russom CL, Wang NY, Jackson CR, Barron MG. 2013. Prediction of aquatic toxicity mode of action using linear discriminant and random forest models. *J Chem Inf Model.* 53(9):2229-2239. (disponible en anglais seulement)
- Martin TM, Young DM, Lilavois CR, Barron MG. 2015. Comparison of global and mode of action-based models for aquatic toxicity. *SAR QSAR Environ Res.* 26(3):245-262. (disponible en anglais seulement)
- Mayer P, Reichenberg F. 2006. Can highly hydrophobic organic substances cause aquatic baseline toxicity and can they contribute to mixture toxicity? *Environ Toxicol Chem.* 25:2639-2644. (disponible en anglais seulement)
- McCarty LS, Arnot JA, Mackay D. 2013. Evaluation of critical body residue for acute narcosis in aquatic organisms. *Environ Toxicol Chem.* 32(10):2301-2314. (disponible en anglais seulement)
- McCarty LS, Mackay D. 1993. Enhancing ecotoxicological modeling and assessment: critical body residues and modes of toxic action. *Environ Sci Technol.* 27(9):1719-1728. (disponible en anglais seulement)
- Russom CL, Bradbury SP, Broderius SJ, Hammermeister DE, Drummond RA. 1997. Predicting modes of toxic action from chemical structure: acute toxicity in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ Toxicol Chem.* 16(5):948-967. (disponible en anglais seulement)

Thomas P, Dawick J, Lampi M, Lemaire P, Presow S, van Egmond R, Arnot JA, Mackay D, Mayer P, Burgos MG. 2015. Application of the activity framework for assessing aquatic ecotoxicology data for organic chemicals. *Environ Sci Technol*. 49:12289-12296. (disponible en anglais seulement)

Thomas P, Mackay D, Mayer P, Arnot J, Burgos MG. 2016. Response to comment on “Application of the activity framework for assessing aquatic ecotoxicology data for organic chemicals”. *Environ Sci Tech*. 50:4141-4142. (disponible en anglais seulement)

Verhaar HJM, van Leeuwen CJ, Hermens JLM. 1992. Classifying environmental pollutants: Part 1. Structure-activity relationships for prediction of aquatic toxicity. *Chemosphere*. 25:471-491. (disponible en anglais seulement)

Verhaar HJM, Solbe J, Speksnijder J, van Leeuwen CJ and Hermens JLM. 2000. Classifying environmental pollutants: Part 3. External validation of the classification system. *Chemosphere*. 40:875-883. (disponible en anglais seulement)

## 15. ANNEXE VI : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance pour la toxicité pour le réseau trophique

Le facteur d'évaluation du danger (FED) du modèle RAIDAR peut être assimilé à un quotient de risque basé sur des seuils de toxicité interne et utilisant un taux d'émission par défaut dans l'environnement aquatique. Les règles de classification du FED dans le tableau 1 représentent le danger relatif des substances de la CRE2, d'après leur capacité intrinsèque de se bioaccumuler dans le réseau trophique à des concentrations associées à des effets aigus nocifs en utilisant un taux d'émission par défaut (1 kg / h). Lorsque les valeurs FED des substances sont proches de 1 ou supérieures à 1, cela semble indiquer qu'il existe une marge d'exposition plus faible si on utilise un taux d'émission par défaut, et elles ont donc été classées comme étant plus préoccupantes. Le facteur d'évaluation du risque (FER) de RAIDAR (Arnot et al. 2006; Arnot et al. 2008), qui remplace le taux d'émission unitaire ( $C_U$  de 1 kg / h) par le taux d'émission réel ( $E_R$  de 1 kg / h) pour estimer la toxicité pour le réseau trophique (c.-à-d. le FED multiplié par le ratio du taux d'émission réel sur le taux d'émission par défaut) n'a pas été utilisé dans la CRE2, car on ne dispose pas d'estimations fiables du tonnage pour presque toutes les substances de la CRE2. L'établissement de la cote de confiance pour les valeurs FED tient compte des alertes de fugacité et de propriétés extrêmes élaborées pour la version 3.0 du modèle. Ces alertes indiquent que les données sur les propriétés physico-chimiques utilisées pour paramétrer le modèle peuvent ne pas être de bonne qualité (valeurs extrêmement basses ou élevées) et entraîner des concentrations du bilan massique qui dépassent la solubilité maximale (alertes de fugacité) dans divers milieux. Une cote de confiance plus faible a été attribuée lorsque ces alertes étaient activées.

**Tableau 1 : Règles de classification du danger pour le FED de RAIDAR**

Règle	Description de la règle	Approche	Classe de danger
1	FED $\geq$ 0,01	Bilan massique, modèle unique	3
2	FED < 0,01 à 0,001	Bilan massique, modèle unique	2
3	FED < 0,001	Bilan massique, modèle unique	1

**Tableau 2 : Établissement de la cote de confiance utilisée pour les valeurs FED de RAIDAR**

Règle	Description de la règle	Cote de confiance
1	Aucune alerte de fugacité ou de propriétés extrêmes	10
2	Alertes de fugacité ou de propriétés extrêmes	5

## Références

Arnot JA, Mackay D. 2008. Policies for chemical hazard and risk priority setting: Can persistence, bioaccumulation, toxicity and quantity information be combined? *Environ Sci Technol.* 42(13):4648-4654. (disponible en anglais seulement)

Arnot JA, Mackay D, Webster E, Southwood J. 2006. Screening level risk assessment model for chemical fate and effects in the environment. *Environ Sci Technol.* 40:2316-2323. (disponible en anglais seulement)

## 16. ANNEXE VII : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance pour la toxicité cumulative

Le MdA pour déterminer les estimations des CEI et des  $RT_{50}$  (c.-à-d. CMC50) était basé sur le résultat final du MdA obtenu par consensus pour ce descripteur (annexe V). Les valeurs des résidus tissulaires utilisées pour les concentrations entraînant des effets internes (CEI, mmol/kg p.h.) ont été extraites des données sur la distribution des CEI dans Escher et al. (2011), qui représentent une variété de sources de données sur les CEI (p. ex., McCarty et al. 1993; Baron et al. 2002; Traas et al. 2004; Hendriks et al. 2005) compilées par les auteurs, ainsi que leurs propres contributions aux données. Les valeurs CEI (mol/kg p.h.) de la distribution présentées dans la figure 5 d'Escher et al. (2011) ont été converties en mmol/kg. Le tableau 1 résume les valeurs CEI pour la majeure partie des données utilisées pour la CEI représentant la létalité médiane chez les poissons. Cependant, les données pour les daphnies et les algues sont également incluses. Les CEI du tableau 1 ont été sélectionnées à partir des valeurs minimales d'Escher et al. (2011), sauf pour la narcose. Une valeur médiane pour la narcose (mmol/kg) est basée sur la CEI par défaut pour la narcose utilisée dans le modèle RAIDAR et représente la médiane de la plage des valeurs CEI donnée par McCarty et al. (1993). Ce choix a été fait pour distinguer facilement la CEI des MdA spécifiques des MdA non spécifiques, qui peuvent se recouper aux extrêmes (Escher et al. 2011; Kienzler et al. 2019). La CEI pour le MdA « arrimage du récepteur » dans le tableau 1 inclut un facteur d'incertitude de la mesure de 100, car une seule valeur est disponible dans Escher et al. (2011) pour l'activité œstrogénique (1 mmol/kg). En outre, si les règles de la CRE2 ont déterminé que la classification finale du danger lié aux récepteurs d'une substance était la classe 2 ou la classe 3, mais que la substance était considérée comme un narcotique d'après le consensus à l'égard du MdA, alors le MdA aux fins de l'établissement d'une CEI était l'arrimage des récepteurs.

Escher et al. (2011) n'ont donné aucun CEI pour les composés d'ammonium quaternaire (CAQ tensio-actifs). Aux fins de l'établissement des CEI, les CAQ ont été traités comme des « narcotiques superpolaires » en raison de l'activité de la molécule d'azote chargée en permanence et de sa grande affinité de liaison à la membrane cellulaire, qui est en grande partie chargée négativement (comme l'indiquent les cellules avec une valeur  $K_{ME}$  élevée). Pour les CAQ, on peut calculer la puissance de la CEI en utilisant l'approche du ratio de toxicité (Maeder et al. 2004; Escher et al. 2011) décrite à l'annexe V. La CMC50 pour les narcotiques (100 mmol/kg de lipides) a été comparée à la CMC50 calculée pour les CAQ avec alkyle linéaire en C12 à C18 selon l'équation décrivant la CMC50 à l'annexe V. Une valeur  $K_{ME}$  moyenne a été sélectionnée d'après Droge (2017a) pour sept CAQ à alkyle linéaire (y compris le benzyl alkyl), l'estimation ayant été faite à l'aide du modèle COSMOmic mentionné à l'annexe V. Les valeurs  $K_{ME}$  calculées à l'aide de COSMOmic sont fortement corrélées avec les valeurs empiriques pour les tensio-actifs cationiques (Timmer et Droge 2017; Droge 2017b). Les valeurs médianes des données de toxicité aiguës EC50 et LC50, recueillies par ECCC pour plusieurs CAQ avec alkyle linéaire en C12 à C18 ont été utilisées pour la valeur de toxicité externe ( $\sim 0,8$  mg/L). Les données sur les effets comprennent les concentrations mesurées et nominales (y compris les essais sur la fraction adaptée à l'eau) et n'ont pas fait l'objet d'une analyse rigoureuse de la qualité des données, étant donné la difficulté d'interpréter les

résultats de la toxicité de ces substances « difficiles à tester ». Une analyse plus approfondie de la qualité des données serait effectuée à l'étape de l'évaluation des risques.

L'analyse du ratio de toxicité des CAQ a révélé que lorsqu'elle est exprimée en termes de CEI (mmol/kg p.h.), leur puissance est environ plus grande de trois ordres de grandeur que celle des narcotiques non polaires et polaires. La CEI pour les CAQ représente probablement le mieux les effets de « sensibilisation » des tissus dermiques et branchiaux plutôt que les effets internes, car on s'attend à une faible distribution dans des organismes tels que les poissons (McLaughlin et al. 2019). Un Mda inconnu et des valeurs non disponibles pour le Mda selon l'annexe V ont donné lieu à une valeur *sans objet* (*not available* – c'est-à-dire sans objet) pour la CEI.

**Tableau 1 : Concentrations entraînant des effets internes (mmol/kg p.h.) basées sur les données d'Escher et al. (2011)**

Règle	Mode d'action toxique	CEI (mmol/kg p.h.)
1	Tous les Mda réactifs	0,01
2	Découplage et blocage de la phosphorylation oxydative	0,01
3	CAQ avec alkyle linéaire en C12 à C18	0,003
4	Narcose (substances non polaires + polaires)	3
5	Arrimage du récepteur et interaction médiée par des récepteurs dans la CRE2	0,01
6	Perturbation enzymatique	0,01
7	Neurotoxicité (inhibition du transport des chlorures + inhibition du transport des cations + inhibition de l'acétylcholine estérase)	0,00001

## Références

Barron MG, Hansen J, Lipton J. 2002. Association between contaminant tissue residues and effects in aquatic animals. *Rev Environ Contam Toxicol*. 173:1–37. (disponible en anglais seulement)

Droge, STJ (Institute for Biodiversity and Ecosystem Dynamics, University of Amsterdam, Amsterdam (NL). 2017a. Derivation and evaluation of partitioning properties for the bioaccumulation assessment of CMP priority ionogenic substances. Gatineau (QC): Environnement et Changement climatique Canada. (disponible en anglais seulement)

Timmer N, Droge ST. 2017. Sorption of cationic surfactants to artificial cell membranes: Comparing phospholipid bilayers with monolayer coatings and molecular simulations. *Environ Sci Technol*. 51(5):2890-2898. (disponible en anglais seulement)

Droge STJ, Hermens JLM, Gutsell S, Rabone J, Hodges G. 2017. Predicting the phospholipophilicity of monoprotic positively charged amines. *Environ Sci Processes Impacts*. 19:307-323. (disponible en anglais seulement)

Escher BI, Ashauer R, Dyer S, Hermens JLM, Lee J-H, Leslie HA, Mayer P, Meador JP, Warne MSJ. 2011. Crucial role of mechanisms and modes of toxic action for understanding tissue residue toxicity and internal effect concentrations of organic chemicals. *Integr Environ Assess Manag.* 7(1):28-49. (disponible en anglais seulement)

Hendriks AJ, Traas TP, Huijbregts MAJ. 2005. Critical body residues linked to octanol–water partitioning, organism composition, and LC50 QSARs: Meta-analysis and model. *Environ Sci Technol.* 39:3226–3236. (disponible en anglais seulement)

McCarty LS, Mackay D. 1993. Enhancing ecotoxicological modeling and assessment: Body residues and modes of toxic action. *Environ Sci Technol.* 27:1719–1728. (disponible en anglais seulement)

McLachlan M, Kiergaard A, Strandell M, Yuan B, Chen C, Armitage J, Arnot J, Droge S. 2019. Bioconcentration of cationic surfactants in rainbow trout [presentation]. 40e reunion annuelle de la Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC) d'Amérique du Nord; 3-7 novembre 2019; Toronto, Ontario. (disponible en anglais seulement)

Maeder V, Escher BI, Scheringer M, Hungerbühler K. 2004. Toxic ratio as an indicator of the intrinsic toxicity in the assessment of persistent, bioaccumulative, and toxic chemicals. *Environ Sci Technol.* 38(13):3659-3666. (disponible en anglais seulement)

Traas TP, van Wezel AP, Hermens JLM, Zorn M, van Hattum AGM, Van Leeuwen CJ. 2004. Environmental quality criteria for organic chemicals predicted from internal effect concentrations and a food web model. *Environ Toxicol Chem.* 23:2518–2527. (disponible en anglais seulement)

Barron MG, Lilavois CR, Martin TM. 2015. MOAtox: A comprehensive mode of action and acute aquatic toxicity database for predictive model development. *Aquat Toxicol.* 161:102-107. (disponible en anglais seulement)

Russom CL, Bradbury SP, Broderius SJ, Hammermeister DE, Drummond RA. 1997. Predicting modes of toxic action from chemical structure: acute toxicity in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ Toxicol Chem.* 16(5):948–967. (disponible en anglais seulement)

## 17. ANNEXE VIII : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance à l'égard du temps de réponse

Le tableau 1 résume les règles de classification de l'exposition et d'établissement de la cote de confiance pour le temps de réponse. Les seuils utilisés pour la classification de l'exposition sont basés sur les valeurs  $P_{gl}$  pour les substances de référence utilisées dans l'outil POP v2.2 de l'OCDE<sup>27</sup> (Wegmann et al. 2008), selon la définition de Klasmeier et al. (2006) pour l'outil POP.

**Tableau 1 : Règles de classification de l'exposition et d'établissement de la cote de confiance pour le temps de réponse**

Règles de classification		
Règle	Description de la règle	Classe d'exposition
1	Dans 97 % de cas, le temps de réponse est $\geq 10$ ans (c.-à-d. substances de type PCB) ( $\geq 3\ 650$ jours)	3
2	Dans 97 % de cas, le temps de réponse est 1 à $< 10$ ans (p. ex., substances de type HCH) (365-3 649 jours)	2
3	Dans 97 % de cas, le temps de réponse est $< 1$ an (p. ex., créosol, biphényle) ( $< 365$ jours)	1
Règles d'établissement de la cote de confiance		
Règle	Description de la règle	Cote de confiance
1	$P_{gl}$ sans alerte de fugacité ou de propriétés extrêmes	10
2	$P_{gl}$ avec alerte de fugacité et/ou de propriétés extrêmes	5

### Références

Klasmeier J, Matthies M, MacLeod M, Fenner K, Scheringer M, Stroebe M, Le Gall AC, McKone TE, van de Meent D, Wania F. 2006. Application of multimedia models for screening assessment of long-range transport potential and overall persistence. *Environ Sci Tech.* 40:53-60. (disponible en anglais seulement)

Wegmann F, Cavin L, MacLeod M, Scheringer M, Hungerbühler K. 2008. [The OECD software tool for screening chemicals for persistence and long-range transport potential](#). *Environ Model Software.* 24(2):228-237. (disponible en anglais seulement)

<sup>27</sup> Outil de l'OCDE à <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecdpopandlrtpscreentool.htm>.

## 18. ANNEXE IX : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance pour la mobilité des substances chimiques

Le tableau 1 résume les règles de classification de l'exposition et d'établissement de la cote de confiance pour la mobilité des substances chimiques. Les seuils utilisés pour la classification de l'exposition sont basés sur les valeurs de la distance de parcours caractéristique (DPC) pour les substances de référence, d'après Beyer et al. (2000) et Zarfl et al. (2011).

Tableau 1 : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance pour la mobilité des substances chimiques

Règles de classification		
Règle	Description de la règle	Classe d'exposition
	DPC > 2 000 km (échelle continentale à planétaire)	3
	DPC = 700 à 2 000 km (échelle régionale à continentale)	2
	DPC < 700 km (échelle locale à régionale)	1
	DPC < 5 km (échelle locale)	1
Règles d'établissement de la cote de confiance		
Règle	Description de la règle	Cote de confiance
1	P <sub>gl</sub> sans alerte de fugacité ou de propriétés extrêmes	10
2	P <sub>gl</sub> avec alerte de fugacité et/ou de propriétés extrêmes	5

### Références

Beyer A, Mackay D, Matthies M, Wania F, Webster E. 2000. Assessing long-range transport potential of persistent organic pollutants. Environ Sci Tech. 34:699-703. (disponible en anglais seulement)

Zarfl C, Scheringer M, Matthies M. 2011. Screening criteria for long-range transport potential of organic substances in water. Environ Sci Technol. 45(23):10075-10081. (disponible en anglais seulement)

## 19. ANNEXE X : Règles de classification de l'exposition et d'établissement de la cote de confiance pour le profil d'émission

Deux scénarios de mode de pénétration ont été examinés pour les simulations avec le modèle RAIDAR, lesquels ont une incidence sur le calcul de la  $P_{gi}$ . Le premier est un scénario de « rejet principalement dans l'eau » et le deuxième est un scénario de « rejet à 100 % dans le sol ». Dans le cas de l'émission dans l'eau, les substances chimiques de forme neutre dont les coefficients de partage log air-eau ( $\log K_{AE,N}$ ) < -6 n'ont pas été considérés comme des substances chimiques multimilieux, étant donné qu'un transfert important de l'eau vers l'air suivi d'un dépôt sur le sol est possible lors de l'utilisation et du rejet en milieu industriel. Le tableau 1 décrit la répartition de la fraction massique « principalement dans l'eau » de la quantité émise selon la valeur  $\log K_{AE}$ . Il est à noter qu'on a présumé que les substances chimiques relevées comme des acides ou des bases sont rejetés à 100 % dans l'eau, indépendamment de leur valeur  $K_{AE}$ .

**Tableau 1. Hypothèses concernant le mode de pénétration des substances chimiques dans le scénario de simulation de « rejet principalement dans l'eau »**

<b>Log <math>K_{AE,N}</math></b>	<b>Air</b>	<b>Eau</b>	<b>Sol</b>
< -6 ou « acide » ou « base »	0 %	100 %	0 %
$\geq -6$ et < -5	20 %	75 %	5 %
> -5 et < -4	30 %	65 %	5 %
> -4 et < -3	40 %	55 %	5 %
> -3 et < -2	50 %	45 %	5 %
> -2 et < -1	65 %	30 %	5 %
> -1 et < 0	75 %	20 %	5 %
> 0	85 %	10 %	5 %

Les règles de classification et d'établissement de la cote de confiance pour le profil d'émission sont basées sur la quantité de substances chimiques et leur persistance globale en fonction de leur émission dans l'eau ou dans le sol. Ces valeurs sont présentées dans le tableau 2. Toutes les données sur les quantités représentent la combinaison du tonnage total importé et fabriqué d'une substance sous sa forme pure (et non la quantité contenue dans les produits ou articles). Lorsque les données sur les quantités de substances chimiques (kt/an) étaient disponibles (n = 425), d'après une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (2012-2017), ces données ont été privilégiées par rapport aux données de

la LIS de 1986. Lorsqu'on disposait de plusieurs années de données obtenues par les enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE, les données de l'année de déclaration la plus récente ont été utilisées, et si une valeur n'avait pas été déclarée dans le cadre d'une telle enquête, on a présumé que la substance n'était plus commercialisée. En l'absence de données fournies par une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (> 99 % des substances dans la CRE2), les valeurs de la moyenne géométrique des données sur le tonnage figurant dans la LIS de 1986 ont été calculées pour chaque tranche de tonnage utilisée dans l'enquête de 1986, comme le résume le tableau 3 (tiré d'ARC 2018). Un facteur d'échelle de 10 a été appliqué aux valeurs moyennes de 1986 sur la base d'une analyse comparative faite par ECCC des données récentes de l'enquête menée pour la mise à jour de l'inventaire de la LIS et des quantités de substances chimiques moyennes correspondantes de 1986 pour ~ 1 750 substances. Cette analyse a révélé que les données quantitatives de 1986 sous-estiment en général les données plus récentes obtenues par les enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE, et ce, par un facteur de 7 en moyenne. Si on utilise un facteur de 10, seulement 5 % des substances de la CRE2 sont sous-estimées par rapport aux données obtenues en vertu de l'article 71 de la LCPE. Cependant, cette analyse reste biaisée, car les données sur les quantités de substances chimiques de 1986 ont été rapportées sous forme de plages (fourchettes), alors que les données plus récentes sur les quantités sont des valeurs définies. Par conséquent, la confiance accordée à toutes les données quantitatives extrapolées reste faible. Toutes les substances inorganiques et organométalliques, les sels organométalliques et les polymères ont été retirés de cette analyse afin d'éviter tout biais favorisant les substances chimiques non organiques potentiellement à volume élevé. Les quantités de substances chimiques déclarées et extrapolées ont ensuite été appliquées comme taux « d'émission réelle » ( $E_R$ ) dans la modélisation du devenir et de l'exposition à l'aide de RAIDAR.

**Tableau 2 : Règles de sélection des quantités de substances chimiques (masse)**

<b>Règles de classification de la <math>P_{gl}</math></b>		
<b>Règle</b>	<b>Description</b>	<b>Classe d'exposition</b>
0	Si l'adsorption des boues par les STEU est > 85 %, alors la $P_{gl}$ pour les sols est utilisée, sinon la $P_{gl}$ pour l'eau est utilisée	S.O.
1	$P_{gl} \geq 60$ jours	3
2	$P_{gl} = 21-60$ jours	2
3	$P_{gl} \leq 21$ jours	1
<b>Règles d'établissement de la cote de confiance pour la <math>P_{gl}</math></b>		
<b>Règle</b>	<b>Description</b>	<b>Valeur de confiance</b>
1	$P_{gl}$ sans alerte de fugacité ou de propriétés extrêmes	5

2	P <sub>gl</sub> avec alerte de fugacité et/ou de propriétés extrêmes	3
<b>Règles de classification de la quantité</b>		
<b>Règle</b>	<b>Description</b>	<b>Valeur de confiance</b>
1	Quantité de substances chimiques > 100 000 kg/an (> 0,1 kt/an)	3
2	Quantité de substances chimiques = 10 000-100 000 kg/an (0,01-0,1 kt/an)	2
3	Quantité de substances chimiques < 10 000 kg/an (< 0,01 kt/an)	1
4	Aucune donnée disponible sur les quantités	S.O.
<b>Règles d'établissement de la cote de confiance à l'égard de la quantité</b>		
<b>Règle</b>	<b>Description de la règle</b>	<b>Cote de confiance</b>
1	Données disponibles selon les enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE	5
2	Données non disponibles selon les enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE	3
<b>Règles de classification du profil d'émission</b>		
<b>Règle</b>	<b>Description de la règle</b>	<b>Classe d'exposition</b>
1	P <sub>gl</sub> de classe 3 + quantité de classe 3	3
2	P <sub>gl</sub> de classe 2 + quantité de classe 3	2
3	P <sub>gl</sub> de classe 3 + quantité de classe 2	2
4	Ne répond pas aux règles 1-3	1
<b>Règles d'établissement de la cote de confiance pour le profil d'émission</b>		
<b>Règle</b>	<b>Description de la règle</b>	<b>Cote de confiance</b>
3	P <sub>gl</sub> + confiance à l'égard de la quantité	6-10
2	P <sub>gl</sub> + confiance à l'égard de la quantité	6-10
1	P <sub>gl</sub> + confiance à l'égard de la quantité	6-10

**Tableau 3 : Valeurs moyennes géométriques sélectionnées pour les plages de quantité déclarées pour les substances organiques figurant sur la LIS en 1986**

<b>Valeurs indiquées sur la LIS (kt)</b>	<b>Taux d'émission sélectionné (E<sub>A</sub>; kt/an)</b>
0 – 10 <sup>-4</sup>	3,16 × 10 <sup>-5</sup>
10 <sup>-4</sup> ou > 10 <sup>-4</sup>	3,16 × 10 <sup>-3</sup>

$10^{-4} - 10^{-3}$	$3,16 \times 10^{-3}$
$0 - 10^{-3}$	$3,16 \times 10^{-4}$
$10^{-3} - 1$	$3,16 \times 10^{-1}$
$10^{-3} - 10^{-2}$	$3,16 \times 10^{-2}$
$10^{-2}$	0,1
$> 10^{-2}$	30
$> 1$	100
Non disponible	$3,16 \times 10^{-3}$

## Références

[ARC] ARC Arnot Research & Consulting. 2018. Generation of physical-chemical property data and the application of models for estimating fate and transport and exposure and risk potential for organic substances on the Canadian DSL. Gatineau (QC): Environnement et Changement climatique Canada. (disponible en anglais seulement)

## 20. ANNEXE XI : Règles de classification de l'exposition et d'établissement de la cote de confiance pour l'exposition du réseau trophique

Le tableau 1 présente les seuils de classification de l'exposition du réseau trophique utilisant le facteur d'évaluation de l'exposition (FEE) de RAIDAR. On a déterminé les seuils en examinant la plage des valeurs FEE afin d'établir la distribution relative de chaque classe d'exposition en fonction des seuils sélectionnés. Les valeurs plus proches de 1 représentent une capacité accrue de l'environnement de transférer une substance à une espèce vulnérable dans le réseau trophique, dans le modèle RAIDAR (ARC 2018).

**Tableau 1 : Règles de classification et d'établissement de la cote de confiance pour l'exposition du réseau trophique**

<b>Règles de classification de l'exposition</b>		
<b>Règle</b>	<b>Description de la règle</b>	<b>Classe d'exposition</b>
1	$FEE \geq 0,001$	3
2	$FEE = 0,0009-0,00009$	2
3	$FEE < 0,00009$	1
<b>Règles d'établissement de la cote de confiance</b>		
<b>Règle</b>	<b>Description de la règle</b>	<b>Classe de confiance</b>
1	Aucune alerte de propriétés extrêmes ou de fugacité	10
2	Alertes de propriétés extrêmes ou de fugacité	5

### Références

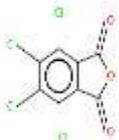
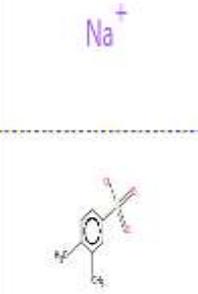
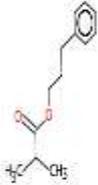
[ARC] ARC Arnot Research & Consulting. 2018. Generation of physical-chemical property data and the application of models for estimating fate and transport and exposure and risk potential for organic substances on the Canadian DSL. Gatineau (QC): Environnement et Changement climatique Canada. (disponible en anglais seulement)

## 21. ANNEXE XII : Tableau Excel des principaux résultats de la CRE2 pour quelque 12 200 substances organiques

Insérer [ici] le lien pour accès public.

## 22. Annexe XIII : Résultats des profils et de la classification dans la CRE2 pour trois exemples de substances

Tableau 1 : Exemples de résultats de profil et de classification dans la CRE2 pour trois risques : élevé, modéré et faible

Composante de la CRE2	Descripteur	Propriété ou paramètre cible	Substance de priorité élevée	Substance de priorité modérée	Substance de faible priorité
Identité de la substance chimique	Nom et n° CAS de la substance chimique	Nom et n° CAS de la substance chimique	Anhydride tétrachlorophthalique, [n° CAS 117-08-8]	Xylènesulfonate de sodium, n° CAS [1300-72-7]	Isobutyrate de 3-phénylpropyle, n° CAS [103-58-2]
	Structure 2D	Structure 2D			
Profil d'utilisation	Utilisation estimée ou connue	Utilisation	Colorant (utilisation prévue), substance ignifuge / substance chimique intermédiaire (utilisation connue)	Utilisations omniprésentes (p. ex., stabilisateur d'émulsion, solvant dans les produits ménagers; additif pour pâte d'impression)	Substance parfumante / aromatisante
	Tonnage estimé	kt/an	100	100	0,0003
ADME	Biodisponibilité	Perméabilité	Perméable	Perméable	Perméable
	Distribution	Liaison au plasma	N'est pas distribué dans le plasma	N'est pas distribué dans le plasma	N'est pas distribué dans le plasma

Composante de la CRE2	Descripteur	Propriété ou paramètre cible	Substance de priorité élevée	Substance de priorité modérée	Substance de faible priorité
Profil de danger	Interaction médiée par des récepteurs	Récepteur : œstrogènes (RE), androgènes (RA), thyroïde (THY), aryl hydrocarbon e (AhR)	Effets <i>in vivo</i> non confirmés comme étant le résultat d'interactions médiées par des récepteurs	Très faible ou pas d'interactions	Très faible ou pas d'interactions
	Réactivité chimique et génotoxicité	Protéines et acides nucléiques	Effets <i>in vivo</i> plausiblement liés aux interactions avec l'ADN et les protéines	Interactions possibles avec les protéines	Pas d'interaction
	Mode d'action	Divers	Réactivité basée sur l'acylation	Narcose (substances polaires)	Narcose (esters)
	Toxicité pour le réseau trophique	Facteur d'évaluation du danger (FED) dans RAIDAR (sans unité)	Potentiel élevé de toxicité pour le réseau trophique	Potentiel faible de toxicité pour le réseau trophique	Potentiel faible de toxicité pour le réseau trophique
	Toxicité cumulative	Selon le mode d'action	Valeur non calculée	Valeur non calculée	Valeur non calculée
Profil d'exposition	Temps de réponse	Temps pour éliminer 97 % de la substance de tous les milieux environnements (années)	14,5	0,6	0,2
	Mobilité	Distance de parcours (km)	441 (échelle locale à régionale)	370 (échelle locale à régionale)	500 (échelle locale à régionale)
	Profil d'émission	Potentiel d'exposition /mode de pénétration	Substance à tonnage élevé, long temps de résidence, émission dans	Substance à tonnage élevé, court temps de résidence,	Substance à faible tonnage, court temps de résidence,

Composante de la CRE2	Descripteur	Propriété ou paramètre cible	Substance de priorité élevée	Substance de priorité modérée	Substance de faible priorité
			l'eau et le sol par les biosolides	émission dans l'eau seulement	émission dans l'eau seulement
	Exposition du réseau trophique	Facteur d'évaluation de l'exposition (FEE) de RAIDAR (sans unité)	Potentiel d'accumulation importante dans le réseau trophique	Pas d'accumulation importante dans le réseau trophique	Pas d'accumulation importante dans le réseau trophique
	Marge d'exposition	Ratio taux d'émission critique (kg / h) / taux émission réelle (kg / h)	< 1 000 (439)	< 1 000 (15)	> 1 000 (~ 93 000)
Résultats de la classification du danger	Classification	Cote numérique et catégorie	3 (élevée)	2 (modérée)	1 (faible)
	Confiance	Cote numérique et catégorie	68 (élevée)	2 (très faible)	29 (modérée)
	Gravité	Cote numérique et catégorie	4 (très élevée)	1 (faible)	0 (très faible)
Résultats de la classification de l'exposition	Classification	Cote numérique et catégorie	3 (élevée)	2 (modérée)	1 (faible)
	Confiance	Cote numérique et catégorie	28 (modérée)	16 (faible)	38 (élevée)
	Gravité	Cote numérique et catégorie	3 (élevée)	1 (faible)	0 (très faible)
Résultats de la classification du risque	Classification	Cote numérique et catégorie	6 (élevée)	4 (modérée)	1 (faible)
	Confiance	Cote numérique et catégorie	96 (modérée)	18 (très faible)	67 (modérée)

Composante de la CRE2	Descripteur	Propriété ou paramètre cible	Substance de priorité élevée	Substance de priorité modérée	Substance de faible priorité
	Gravité	Cote numérique et danger + catégorie d'exposition	7 (très élevée-élevée)	2 (faible-faible)	0 (très faible-très faible)
Alertes d'évaluation	Alerte à prendre en compte si la substance est retenue en vue d'une évaluation supplémentaire	Marge d'exposition < 1 000, faible perméabilité, distribution dans le plasma, > 99 % de la fraction ionisée, sel organo-métallique, UVCB	Marge d'exposition	Marge d'exposition, ≥ 99 % de la fraction ionisée	Aucune alerte
Activité d'évaluation possible	Évaluation, collecte de données, aucune autre action	S.O.	Évaluation	Collecte de données	Aucune autre action