

# Utilisation des nouvelles approches méthodologiques d'évaluation des risques

Série de fiches d'information : Sujets de l'évaluation des risques des substances en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)]

## Sur cette page

- Nouvelles approches méthodologiques (NAM)
- Importance des NAM
- Comment le Canada utilise les NAM en vertu de la LCPE (1999)
- Activités internationales pour faire progresser les NAM

## Nouvelles approches méthodologiques d' (NAM)

L'approche traditionnelle de l'évaluation des risques chimiques repose sur des essais de toxicité chez les animaux pour évaluer une gamme d'effets nocifs possibles sur la santé. Toutefois, les études sur des animaux de laboratoire sont coûteuses, prennent du temps et peuvent avoir une pertinence biologique limitée, en plus de présenter des préoccupations éthiques animales. Les nouvelles méthodes d'approche (NAM) constituent une solution de rechange souhaitable aux méthodes traditionnelles d'essai sur les animaux pour les essais de toxicité chimique.

Les NAM sont définies de façon générale comme toute technologie, méthodologie, approche ou combinaison de technologies qui peuvent être utilisées pour remplacer, réduire ou améliorer les essais de toxicité sur les animaux et permettre une priorisation et/ou une évaluation plus rapides ou plus efficaces des produits chimiques. Ces méthodes peuvent comprendre l'utilisation de modèles informatisés (computationnels), d'essais d'organismes entiers modernisés ou d'essais avec des molécules, des cellules, des tissus ou des organes biologiques, ainsi que des approches de prévision de l'exposition. Parmi les exemples de NAM d'organismes entiers modernisés se trouvent les essais embryonnaires de poissons-zèbres en tant que modèles pour les paramètres mammaliens et d'écotoxicité. Les essais avec des molécules biologiques peuvent comprendre des études « omiques » qui déterminent la dose chimique à laquelle les changements moléculaires commencent à se produire (par exemple, une étude transcriptomique in vitro ou de 5 jours chez les rongeurs). Bien que certaines NAM puissent encore utiliser des animaux, les méthodes sont raffinées pour fournir de nouvelles connaissances mécanistes et des données dose-réponse connexes. Il s'agit

d'une étape importante dans la réduction du nombre total d'animaux utilisés dans la recherche, la mise au point de produits et l'évaluation des risques chimiques jusqu'à ce que les NAM nécessaires soient en mesure de remplacer les essais de toxicité sur les animaux.

Les NAM peuvent être utilisées pour améliorer la compréhension des mécanismes qui sous-tendent les effets nocifs et pour déterminer les doses en dessous desquelles des effets ne devraient pas se produire du point de vue de la toxicité humaine ou écologique. Les données générées par les NAM sont de plus en plus utilisées pour fournir de l'information sur les dangers, l'exposition et les risques afin de prioriser les produits chimiques en vue de la prise d'autres mesures et peuvent contribuer au poids de la preuve dans les évaluations des risques des produits chimiques. De plus, les données associées aux NAM peuvent mettre en évidence les domaines où des essais supplémentaires peuvent être nécessaires dans le cadre d'une stratégie d'essais intégrée ou étagée.

## **Importance des NMA**

Il y a un effort international continu pour remplacer, réduire ou raffiner l'utilisation des essais de toxicité traditionnels sur des animaux entiers. Les données générées par les NAM peuvent être utilisées pour compléter les ensembles de données pris en compte dans les évaluations des risques pour l'environnement et la santé humaine. La nature mécaniste des données générées par les NAM peut améliorer notre compréhension de la façon dont un produit chimique ou un mélange provoque la toxicité. De plus, les NAM peuvent fournir des données plus pertinentes sur le plan humain ou écologique que les essais de toxicité standard effectués sur des animaux. Par exemple, contrairement aux études sur les animaux, les approches fondées sur les cellules et les organes permettent l'utilisation de tissus humains et, par conséquent, les données de toxicité obtenues de ces NAM peuvent être plus pertinentes pour éclairer les évaluations des risques pour la santé humaine.

Les NAM sont particulièrement utiles dans les situations où il y a peu de données, car la production de données peut se faire à l'aide de modèles informatiques, de tests cellulaires ou d'autres approches qui nécessitent souvent moins de ressources et un débit plus élevé (ce qui signifie que plus de données peuvent être générées dans la même période) que les méthodes traditionnelles d'essais de toxicité animale. Il a été démontré que les approches fondées sur les NAM utilisées dans l'évaluation des risques chimiques en vertu de la LCPE protègent autant la santé humaine et l'environnement que les méthodes d'essai animales traditionnelles. L'intégration des NAM dans le cadre d'évaluation des risques est importante pour réduire la dépendance à l'égard des essais traditionnels sur les animaux tout en maintenant la rigueur scientifique pour veiller à ce que les décisions réglementaires continuent de protéger les Canadiens et l'environnement contre les substances nocives.

## Comment le Canada utilise les NAM en vertu de la LCPE (1999)

L'un des principaux objectifs du développement, de la validation et de l'utilisation continus des NAM au Canada est de réduire le recours aux animaux pour les essais de toxicité tout en [répondant aux besoins en données pour l'évaluation des risques](#) dans la transition vers le remplacement des méthodes d'essai sur les animaux. Depuis de nombreuses années, le gouvernement du Canada détermine activement les domaines où les NAM peuvent appuyer l'évaluation des risques. Il a notamment consulté un organisme consultatif externe, le [Comité scientifique sur le Plan de gestion des produits chimiques \(PGPC\)](#), pour obtenir des conseils sur les considérations relatives à l'intégration des NAM dans le [PGPC](#). Dans le cadre du processus continu d'intégration des NAM aux programmes de réglementation, les scientifiques du gouvernement du Canada continuent de travailler à l'élaboration, à la normalisation et à la validation des NMA, en déterminant les domaines d'incertitude, ainsi qu'à l'établissement de cadres pour guider l'intégration continue des données des NMA. Ce travail contribue à assurer la confiance dans l'application des NAM à l'évaluation des risques chimiques afin de continuer à protéger la santé humaine et l'environnement. Les NAM sont utilisées dans divers contextes décisionnels (par exemple, examen préalable, établissement des priorités et prise de décisions éclairées en matière d'évaluation des risques) dans le cadre des programmes des substances existantes et des substances nouvelles du Canada en vertu de la LCPE (1999).

Le Programme des substances nouvelles permet l'utilisation de NAM pour répondre aux exigences en matière de renseignements techniques prescrites par le *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères)* (voir la section 8.4 du [Document d'orientation pour la déclaration et les essais de substances nouvelles : Produits chimiques et polymères](#)). Dans une évaluation des risques chimiques, les données des NAM peuvent être substituées aux données traditionnelles lorsque l'on détermine que la NAM fournit une mesure scientifiquement valide du paramètre à l'étude qui est jugée suffisante aux fins de l'évaluation des risques. Les NAM aux premières étapes de la normalisation et de la validation peuvent être utilisées pour cerner les lacunes dans les données et fournir des renseignements mécanistes dans le cadre d'une approche fondée sur le poids de la preuve.

Pour le Programme des substances existantes, les données générées à partir des approches fondées sur les NAM ont été de plus en plus utilisées pour appuyer le [regroupement et les lectures croisées](#), l'établissement des priorités et l'évaluation du potentiel de risque des substances à données insuffisantes dans le cadre du PGPC. Les NAM qui commencent à être utilisées pour l'établissement des priorités et l'évaluation des substances existantes en vertu de la LCPE (1999) sont décrites dans les [documents sur l'approche scientifique](#) (DAS). Par exemple, un DAS pour la santé

humaine décrit une approche pour convertir une concentration qui cause un effet dans les cellules exposées (bioactivité) à une dose qui devrait causer un effet chez les humains à l'aide de méthodes non animales et de calcul à haut débit. La dose équivalente humaine (ou point de départ) résultante est ensuite comparée à l'estimation de l'exposition humaine pour cette substance chimique, et le ratio entre ces chiffres (c'est-à-dire le [ratio de l'exposition bioactive](#)) présente une approche quantitative fondée sur le risque qui peut servir de substitut protecteur en l'absence de données traditionnelles sur les dangers. Il s'agit d'une approche prometteuse pour la priorisation des produits chimiques et l'évaluation préalable qui n'exige pas l'utilisation d'animaux. Sur le plan environnemental, un DAS décrit l'approche de [classification du risque écologique \(CRE\) visant à prioriser les substances organiques](#) (version 2.0, aussi appelée CRE2). L'approche de CRE2 est une approche à haut débit qui intègre les données de diverses NAM avec les données traditionnelles sur les animaux afin de prioriser les substances et de classer le risque écologique potentiel (des renseignements supplémentaires sont disponibles dans la [fiche d'information sur l'approche de CRE](#)).

Malgré d'importants progrès dans leur développement, les NAM n'en sont qu'à leurs débuts sur la trajectoire pour remplacer complètement l'expérimentation animale. Bien que les tests cellulaires et tissulaires puissent être excellents pour évaluer la toxicité locale (par exemple, la peau), des paramètres plus complexes, comme la toxicité pour le développement ou la reproduction ou la cancérogénicité, peuvent être plus difficiles à évaluer complètement à l'aide de NMA. Par exemple, une évaluation du processus par lequel les composés sont absorbés et distribués dans tout le corps est un facteur important pour évaluer n'importe quel type de toxicité systémique, et ces processus peuvent être difficiles à saisir avec des NAM cellulaires. De plus, les NAM cellulaires actuellement disponibles peuvent ne pas avoir une couverture biologique complète (c'est-à-dire représentative de tous les tissus) dans le corps humain. Des modèles informatiques améliorés et des NAM tissulaires plus complexes (par exemple, des systèmes microphysiologiques) sont en cours d'élaboration, entre autres stratégies, pour améliorer ces domaines d'incertitude.

## **Activités internationales pour faire progresser les NMA**

Le gouvernement du Canada appuie la recherche et les collaborations internationales, et collabore avec l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et des partenaires internationaux en matière de réglementation afin d'élaborer, de valider et d'utiliser des solutions de rechange aux essais de toxicité sur les animaux traditionnels. Par exemple, Santé Canada (SC) et Environnement et Changement climatique Canada (ECCC) participent à l'élaboration et à la validation de lignes directrices sur les essais de toxicité fondées sur les NAM dans le cadre du Programme

des lignes directrices pour les essais de l'OCDE. Ces lignes directrices d'essai deviennent des normes d'identification des dangers chimiques. De plus, SC et ECCC dirigent l'élaboration et l'harmonisation de méthodes d'évaluation des produits chimiques en utilisant les données scientifiques les plus récentes par l'entremise du Groupe de travail sur l'évaluation des dangers de l'OCDE et y participent. Cela comprend le projet d'études de cas de l'OCDE visant à élaborer [des approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation \(IATA\)](#), qui vise à combiner diverses sources d'information, comme les données des NAM et les méthodes d'essai traditionnelles, afin de caractériser le danger chimique. Le Canada codirige également l'initiative [Accélérer le rythme de l'évaluation des risques que posent les produits chimiques \(ARAPC\)](#), une collaboration gouvernementale internationale visant à faciliter l'application de la recherche en éliminant stratégiquement les obstacles et en déterminant les possibilités de faire progresser l'utilisation des NAM dans l'évaluation des risques chimiques. De plus, SC et ECCC participent à divers groupes de travail axés sur l'élaboration de NAM spécifiques [par exemple, le groupe consultatif de l'OCDE sur les essais et l'évaluation des perturbateurs endocriniens, le groupe de travail de l'OCDE sur la neurotoxicité développementale des poissons-zèbres et le groupe consultatif de l'OCDE sur les sciences émergentes en évaluation des produits chimiques [ESCA AG] (anciennement le comité consultatif élargi sur l'examen préalable moléculaire et la toxicogénomique)].