
**CADRE INTÉGRÉ PROPOSÉ
POUR LES ÉLÉMENTS LIÉS À LA SANTÉ
DE LA CATÉGORISATION DES SUBSTANCES
INSCRITES SUR LA LISTE INTÉRIEURE
DES SUBSTANCES VISÉES PAR LA LCPE 1999**

Santé Canada

Juin 2005

Table des matières

PARTIE A : INTRODUCTION	1
Contexte	1
Processus.....	3
Grandes lignes du document.....	5
Appel de commentaires.....	6
PARTIE B : CADRE INTÉGRÉ PROPOSÉ POUR LES ÉLÉMENTS LIÉS À LA SANTÉ DE LA CATÉGORISATION DES SUBSTANCES DE LA LIS	8
Contexte	8
Rôle des substances persistantes et bioaccumulables au regard de la santé humaine	9
Cadre intégré proposé	10
PARTIE C : OUTILS POUR LES ÉLÉMENTS LIÉS À LA SANTÉ DE LA CATÉGORISATION ET DE L'ÉVALUATION PRÉALABLE DES SUBSTANCES DE LA LIS.....	16
Outil simple de détermination du risque d'exposition (SimET).....	16
Outil simple de détermination du risque pour la santé (SimHaz).....	17
Outil complexe de détermination du risque pour la santé (ComHaz).....	20
Outil complexe de détermination du risque d'exposition (ComET).....	25
Exposition directe (« produits sentinelles »).....	26
Exposition à distance	28
PARTIE D : LISTE « MAXIMALE » PROVISoire DE SUBSTANCES JUGÉES PRIORITAIRES PAR SANTÉ CANADA AUX FINS DE L'ÉVALUATION PRÉALABLE	30
PARTIE E : PROCHAINES ÉTAPES	33
PARTIE F : LISTE DE LA DOCUMENTATION À L'APPUI DE LA MISE AU POINT DU PROJET DE CADRE INTÉGRÉ.....	34
ANNEXE I. Listes supplémentaires dont l'inclusion dans l'outil simple de détermination du risque pour la santé a été envisagée	37
ANNEXE II. OUTIL COMPLEXE DE DÉTERMINATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ (COMHAZ).....	45

Acronymes et abréviations

ACVM	Agricultural Compounds and Veterinary Medicines Group (Nouvelle-Zélande)
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
B	bioaccumulation/bioaccumulable
CDER	Center for Drug Evaluation and Research (FDA, États-Unis)
CE	Commission européenne
CEE	Communauté économique européenne
CFR	Code of Federal Regulations (États-Unis)
CL ₅₀	concentration létale médiane
CME(N)O	concentration minimale avec effet (nocif) observé
ComET	outil complexe de détermination du risque d'exposition
ComHaz	outil complexe de détermination du risque pour la santé
CMSE(N)O	concentration minimale sans effet (nocif) observé
CSE(N)O	concentration sans effet (nocif) observé
DJA	dose journalière acceptable ou admissible
DL ₅₀	dose létale médiane
DME(N)O	dose minimale avec effet (nocif) observé
DMSE(N)O	dose minimale sans effet (nocif) observé
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
FEMA	Flavor and Extract Manufacturers Association (États-Unis)
FISH	hybridation en fluorescence <i>in situ</i>
GRAS	généralement reconnu comme inoffensifs
IP	intrapéritonéal
IV	intraveineux
JECFA	Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires
LCPE 1999	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999</i>
LIS	Liste intérieure des substances
LSIP	Liste des substances d'intérêt prioritaire
LSIP1	première Liste des substances d'intérêt prioritaire
LSIP2	deuxième Liste des substances d'intérêt prioritaire
NICNAS	National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (Australie)
NTP	National Toxicology Program (États-Unis)
NZFSA	New Zealand Food Safety Authority
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
P	persistance/persistant
p.c.	poids corporel
PBTIéco	persistant et/ou bioaccumulable et présentant une toxicité intrinsèque pour les organismes autres que les organismes humains
PBTIhumains	persistant et/ou bioaccumulable et présentant une toxicité intrinsèque pour les humains
PFaRE	plus faible risque d'exposition
PFoRE	plus fort risque d'exposition

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

PS	produit sentinelle
Q	quantité annuelle d'utilisation indiquée sur la Liste intérieure des substances
QSAR	relations quantitatives structure-activité
REI	risque d'exposition intermédiaire
S	nombre de déclarants
SAR	relations structure-activité
SimET	outil simple de détermination du risque d'exposition
SimHaz	outil simple de détermination du risque pour la santé
TERIS	Teratogen Information System (États-Unis)
TIéco	toxicité intrinsèque pour les organismes autres que les organismes humains
TIhumains	toxicité intrinsèque pour les humains
U	somme des indices des codes d'utilisation classés par des experts
US EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
US FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
UVCB	substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matières biologiques

PARTIE A : INTRODUCTION

Contexte

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999* (LCPE 1999) exige la catégorisation (article 73) des quelque 23 000 substances inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS) dans un délai prescrit, soit d'ici le 14 septembre 2006. Le projet de cadre intégré décrit dans le présent document est le deuxième d'une série de trois propositions liées au rôle de Santé Canada dans la catégorisation de toutes les substances de la LIS en fonction du « plus fort risque d'exposition pour les humains » (PFoRE) et d'un sous-ensemble de substances présentant une « toxicité intrinsèque » pour les humains (TIhumains) aux termes de la LCPE 1999. Le présent document est publié aux fins de commentaires sur les aspects tant techniques que gestionnels du cadre proposé.

Dans l'examen du cadre intégré proposé ici, il est important de bien comprendre l'objectif limité de la catégorisation dans le mandat global concernant les substances existantes aux termes de la LCPE 1999, lequel consiste à identifier les substances qui, en fonction du risque d'exposition ou du risque pour la santé qu'elles présentent, doivent être examinées au cours des étapes d'évaluation subséquentes. Les deux phases d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire (catégorisées) devant faire l'objet d'études ultérieures en vertu de la LCPE 1999 sont : l'évaluation préalable (article 74) et l'évaluation approfondie (Substances d'intérêt prioritaire, article 76) (voir la figure 1).

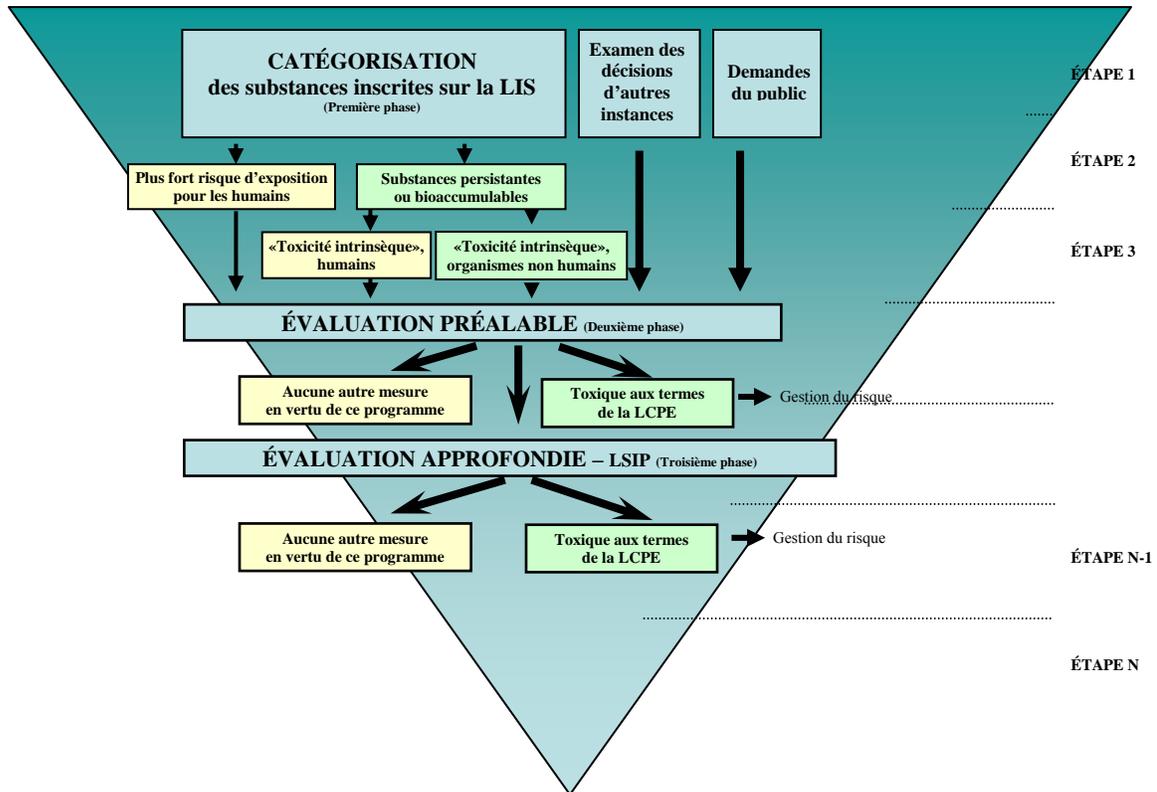


Figure 1. Programme des substances existantes en vertu de la LCPE 1999

Outre la catégorisation, il existe d'autres processus par lesquels les substances peuvent être classées prioritaires en vue de leur évaluation, notamment l'examen des décisions prises par d'autres instances (article 75), les demandes d'inscription sur la Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP) et les conseils prodigués aux ministres de la Santé et de l'Environnement par des groupes d'experts. En conséquence, si les approches de la catégorisation (priorisation) sont nécessairement limitées du fait qu'il faut tenir compte d'un grand nombre de substances, ces limitations sont réduites au minimum parce que d'autres processus du programme des substances existantes permettent de prendre d'autres mesures aux fins de la priorisation des substances. Toutefois, l'importante contribution des « outils » mis au point aux fins du mandat de catégorisation et d'évaluation préalable des substances de la LIS et décrits dans le présent document réside dans leur applicabilité à des milliers de substances. C'est l'application de ces outils à la détermination de la priorité relative des quelque 23 000 substances de la LIS qui fournit la base irremplaçable à partir de laquelle la priorité en matière d'évaluation de composés et de mélanges provenant de n'importe quelle source peut être déterminée de façon systématique.

Un objectif important des deux dernières phases (évaluation préalable et évaluation approfondie) consiste à déterminer si une substance est « toxique aux termes de la LCPE » (article 64). Selon les résultats de cette détermination, il pourrait s'ensuivre l'ajout de la substance à l'Annexe 1 (la Liste des substances toxiques) et l'examen des mesures destinées à limiter les risques pour la santé humaine et/ou l'environnement. En fait, chacune des trois phases fondamentales d'établissement des priorités ou d'évaluation (catégorisation, évaluation préalable et évaluation approfondie des substances d'intérêt prioritaire) comporte un certain nombre de niveaux de complexité croissante, qui sont indiqués ici comme des étapes du plan d'ensemble (figure 1).

Ces étapes sont représentées par les outils « simples » et les outils « complexes » décrits dans le présent document. L'application des outils simples à toutes les substances de la LIS et l'application partielle des outils complexes aux sous-ensembles de substances d'intérêt prioritaire, telles que décrites dans le présent document, ont donné lieu à l'établissement d'une liste maximale provisoire de substances jugées prioritaires sur le plan de la santé aux fins de l'évaluation préalable. Cette liste est publiée séparément (http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/liste_maximale.htm).

La liste maximale comprend trois groupes de substances réparties selon qu'elles présentent une probabilité élevée, modérée ou faible de demeurer prioritaires aux fins d'une évaluation préalable après la date prescrite, soit le 14 septembre 2006. Le fait de figurer sur cette liste ne signifie pas que toutes ces substances sont les plus dangereuses ni que l'exposition à celles-ci doit être évitée; cela signifie seulement que ces substances présentent une priorité élevée, modérée ou faible aux fins d'une étude ultérieure selon les critères décrits dans le présent document.

Les outils complexes présentés ici sont également essentiels à une évaluation préalable efficace des priorités après la date butoir de 2006 pour la catégorisation. Dans la mesure du possible, tous ces outils tiennent compte du risque d'exposition et du risque pour la santé de sous-populations ou de groupes d'âges donnés du fait que sont examinées, par exemple, des variations possibles des produits auxquels ces sous-populations et groupes sont exposés, de même qu'une gamme de paramètres toxicologiques pertinents à tous les stades de la vie. Ces aspects sont davantage pris en compte dans les outils complexes.

Il est également proposé de procéder à une mise à jour annuelle des résultats de la catégorisation en appliquant les outils de priorisation aux résultats définitifs des évaluations d'Environnement Canada quant à la persistance ou à la bioaccumulation des substances et/ou de prendre des mesures en regard de tout ajout de substance existante à la LIS (p. ex. un examen de ces substances aux termes de la *Loi sur les aliments et drogues*).

Processus

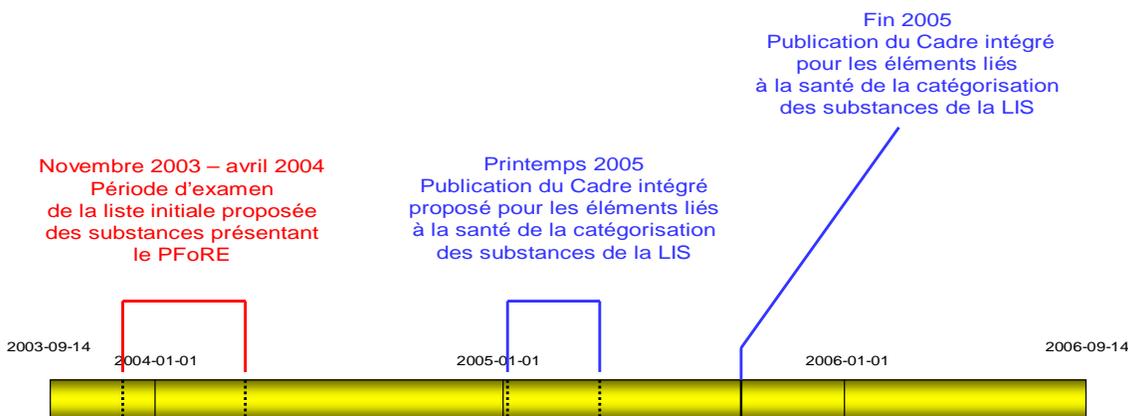
L'approche proposée pour la priorisation des substances en vue d'études ultérieures et pour l'établissement de la liste maximale qui en découle repose sur trois éléments : le cadre législatif de la LCPE 1999, l'expérience acquise grâce au programme et un apport externe.

Les étapes de l'apport externe comprennent la mise à contribution des pairs et l'examen par ceux-ci de composantes techniques de la méthode proposée, dont les objectifs sont distincts de ceux faisant l'objet d'une consultation auprès des intéressés et du public.

La contribution des pairs comporte des contacts internationaux permettant d'avoir accès à une critique prospective formulée par des pairs sur la méthode et ses aspects fondamentaux (notamment les outils de prévision) lors de rencontres réunissant des spécialistes de tous les domaines. On profite de ces diverses réunions pour solliciter de l'information et des commentaires sur des composantes techniques complexes à un stade précoce. Au fur et à mesure que les composantes techniques sont perfectionnées, elles sont examinées par des pairs lors de réunions de consultation, qui sont aussi ouvertes au public. Dans ces réunions, les groupes d'experts sont établis par une tierce partie indépendante qui tient compte des possibilités de conflits d'intérêts. Ces réunions, dont la tenue est annoncée, permettent aux parties intéressées ou bien informées de soumettre ou de présenter des données.

Outre les commentaires des pairs et les séances de consultation, toutes les décisions proposées concernant la priorité attribuée à chaque composé aux fins d'une évaluation préalable font l'objet d'un contrôle interne de la qualité. Il y a également eu plusieurs analyses fondées principalement sur la robustesse et l'efficacité prédictive des outils décrits ici, destinés à l'évaluation des substances d'intérêt prioritaire.

Les éléments fondamentaux des consultations de Santé Canada visant les composantes de catégorisation comprennent la sollicitation des commentaires du public sur les propositions ainsi que les résumés préliminaires connexes publiés sur le site Web de la Division des substances existantes (<http://www.hc-sc.gc.ca/exsd-dse>). Les commentaires et la rétroaction obtenus lors des réunions avec toutes les parties intéressées revêtent également une importance critique. La figure 2 illustre l'échéancier relatif à la publication des trois propositions sur les éléments de catégorisation liés à la santé.



Le premier projet sur la catégorisation des substances de la LIS en fonction du PFoRE (voir http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/categorisation_substances_exposition_humain.htm) concerne essentiellement l'outil simple de détermination du risque d'exposition (SimET), présenté ici après avoir été révisé en fonction des commentaires reçus. En tenant compte des commentaires que nous recevrons sur le projet de cadre intégré présenté ici et forts de l'expérience acquise au moyen du programme, nous parachèverons l'approche visant la catégorisation des substances présentant le PFoRE et une TIhumains et la publierons vers la fin de 2005.

Les commentaires et les renseignements reçus en réponse au projet précédent sur le PFoRE ont été pris en considération dans l'élaboration du projet de cadre intégré décrit dans le présent document. Ce projet rend également compte des commentaires reçus en réponse aux documents d'appui préliminaires publiés sur le site Web de la Division des substances existantes (<http://www.hc-sc.gc.ca/exsd-dse>) au cours de l'été 2004. Nous avons aussi inclus une réponse aux commentaires exprimés lors des séances d'information tenues en mars et en novembre 2004.

Les renseignements qui ont été publiés comprenaient des résumés au sujet des outils simples et des outils complexes servant à évaluer le risque d'exposition et le risque pour la santé. Nous avons aussi sollicité des renseignements (principalement auprès des intervenants industriels) pour faciliter la prise de décisions concernant des substances individuelles (voir <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/renseignements.htm>). À l'automne 2004, des renseignements plus détaillés ont été publiés sur l'outil complexe de détermination du risque d'exposition (ComET) à l'adresse <http://www.thelifelinegroup.org>.

Pour le projet de cadre intégré, une consultation de pairs sur la génotoxicité a eu lieu à Ottawa, en mars 2002, et une réunion de pairs sur le ComET a été tenue en novembre 2004, à Cincinnati, en Ohio. La proposition précédente sur les substances présentant le PFoRE comprenait de la documentation sur les éléments additionnels de l'apport des pairs, dont deux ateliers sur l'interprétation des codes d'utilisation de la LIS.

On trouve à l'adresse <http://www.tera.org/peer/exposure/exposurewelcome.htm> une Webémission sur la réunion des pairs tenue à Cincinnati, le 8 novembre 2004. Des références concernant les comptes rendus de la réunion des pairs et des séances d'information sont incluses dans la partie F du présent document et ceux-ci sont publiés et/ou offerts au public à titre de documents à l'appui de la mise au point du cadre intégré présenté ici.

Grandes lignes du document

La figure 3 présente les grandes lignes du document décrivant le schéma global du cadre intégré proposé, avec ses outils et la documentation à l'appui de son élaboration, que nous publions aux fins d'examen ainsi que pour solliciter les commentaires du public.

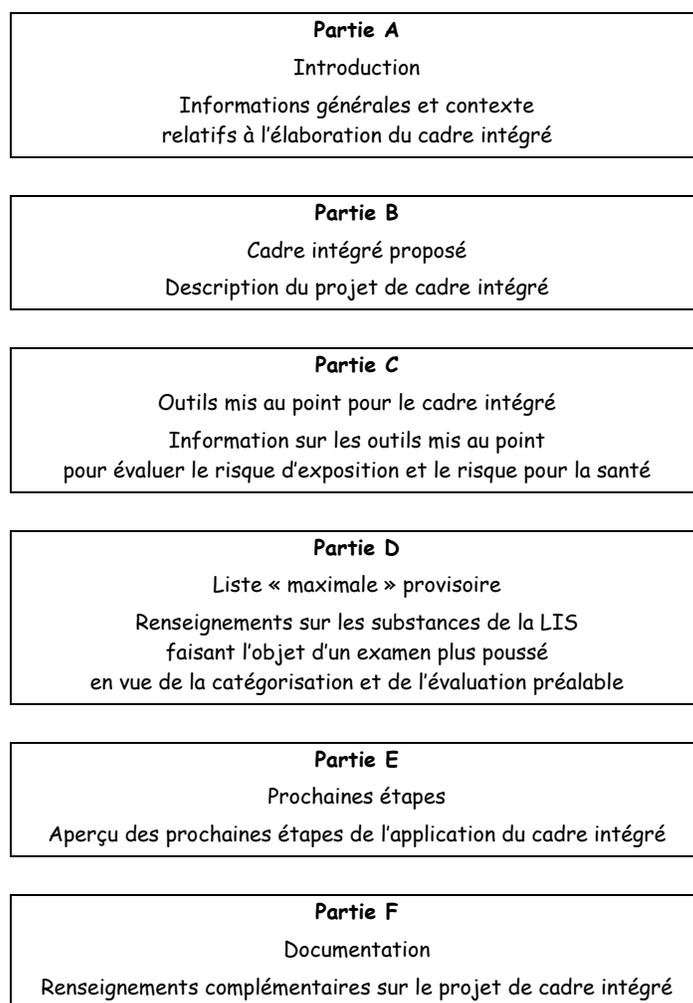


Figure 3. Grandes lignes du document décrivant le cadre intégré proposé

Les annexes du présent document renferment des renseignements complémentaires sur les outils simples et les outils complexes, de même que sur les aspects liés à l'élaboration du cadre et à la mise au point des outils.

Appel de commentaires

Nous publions officiellement le cadre proposé à des fins d'examen et de commentaires.

Nous aimerions recevoir des commentaires, opinions et suggestions concernant tous les aspects du projet. Toutefois, les points particuliers pour lesquels nous aimerions obtenir des réactions sont indiqués dans les questions qui suivent :

- 1) L'approche proposée est-elle suffisamment transparente et discriminante en ce qui a trait à la manière de déterminer quelles substances doivent faire l'objet d'une étude ultérieure?
- 2) L'approche proposée permet-elle d'utiliser au maximum les renseignements disponibles pour toutes les substances de la LIS et de déterminer celles présentant le plus fort risque d'exposition pour les humains ou celles présentant une « toxicité intrinsèque » pour les humains? Si tel n'est pas le cas, quelles solutions pourrait-on envisager?
- 3) Existe-t-il des listes de substances considérées dangereuses ou non dangereuses pour la santé humaine pour lesquelles la transparence et la justification sont telles que l'on devrait envisager leur inclusion dans l'outil simple de détermination du risque pour la santé (SimHaz)?
- 4) La pondération des diverses sources de données dans l'outil complexe de détermination du risque pour la santé (ComHaz) est-elle appropriée, ou y a-t-il d'autres solutions qu'il serait justifié de privilégier?
- 5) Les critères proposés pour l'examen par étapes des substances en fonction de chacun des paramètres de l'outil ComHaz constituent-ils un compromis raisonnable pour établir les priorités initiales en vue d'une étude ultérieure? Y a-t-il d'autres solutions qu'il serait justifié de privilégier?
- 6) Pouvez-vous suggérer des approches spécifiques pour l'établissement de priorités additionnelles, notamment en ce qui a trait au risque pour les humains que présentent les substances des groupes de composés organiques et de composés inorganiques, les polymères et les UVCB (substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes et matières biologiques)? Pouvez-vous fournir des sources d'information ou des données pertinentes?

Pour être pris en considération, vos commentaires écrits doivent être envoyés avant le 30 août 2005 par courriel à : ExSD@hc-sc.gc.ca.

Vous pouvez également envoyer vos commentaires par courrier ordinaire à l'adresse suivante :

Division des substances existantes
Bureau des contaminants de l'environnement
Programme de la sécurité des milieux
Santé Canada
Centre de santé environnementale, bureau 145
Pré Tunney, IA : 0801C2
Ottawa (Ontario) K1A 0L2

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Veillez indiquer votre nom, l'organisme que vous représentez s'il y a lieu, vos adresses postale et électronique ainsi que vos numéros de téléphone et de télécopieur.

Vers la fin de 2005, lorsque nous diffuserons la version finale du cadre intégré, nous publierons également sur le site Web de la Division des substances existantes (<http://www.hc-sc.gc.ca/exsd-dse>) un résumé des commentaires reçus avec le nom de la personne (sans ses coordonnées), l'organisme représenté s'il y a lieu, et la réponse du Ministère.

PARTIE B : CADRE INTÉGRÉ PROPOSÉ POUR LES ÉLÉMENTS LIÉS À LA SANTÉ DE LA CATÉGORISATION DES SUBSTANCES DE LA LIS

Contexte

Les ministres de la Santé et de l'Environnement doivent avoir terminé la catégorisation des quelque 23 000 substances de la LIS dans les sept années suivant la date à laquelle la LCPE 1999 a été sanctionnée, soit le 14 septembre 1999. Tel qu'il est mentionné dans la partie A du présent document, la catégorisation de ces substances ne constitue qu'un volet (bien qu'il s'agisse du plus général et du plus important en termes de volume de travail) du programme global comportant la priorisation et l'évaluation des substances existantes ainsi que la réglementation et la gestion de celles qui pourraient présenter un risque pour la santé humaine ou l'environnement.

Comme le montre la figure 4, en vertu de cette structure législative, le ministre de l'Environnement est responsable de déterminer les substances de la LIS qui sont persistantes (P) et/ou bioaccumulables (B) et qui présentent une « toxicité intrinsèque » pour les organismes autres que les organismes humains (TIéco), c'est-à-dire PBTIéco, et qui doivent faire l'objet d'une évaluation préalable par les deux ministères. Le ministre de la Santé doit, pour sa part, déterminer les substances de la LIS qui présentent, pour la population canadienne en général, le plus fort risque d'exposition (PFoRE) et qui doivent faire l'objet d'une évaluation préalable par les deux ministères. Le ministre de la Santé est également chargé de recenser, parmi un sous-ensemble de substances jugées P et/ou B par Environnement Canada, celles qui présentent une « toxicité intrinsèque » pour les êtres humains (PBTIhumains).

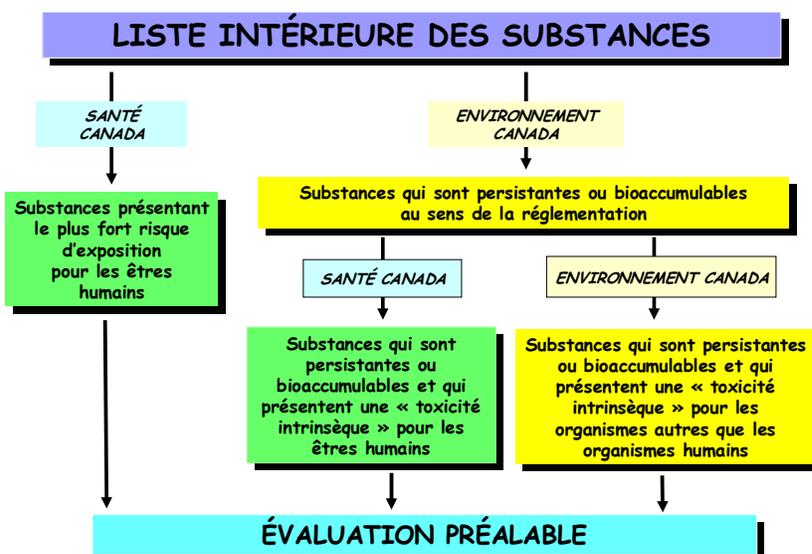


Figure 4. Structure législative pour la catégorisation des substances existantes inscrites sur la LIS

Le mandat qui consiste à établir de manière systématique les priorités pour les quelque 23 000 substances de la LIS est exigeant sur le plan technique, et il s'agit d'un exercice sans précédent à l'échelle internationale. Il faut des ressources techniques considérables pour mettre au point des « outils » transparents, scientifiquement valables et ayant un pouvoir discriminatoire en vue de l'établissement des priorités et de l'évaluation préalable subséquente.

Rôle des substances persistantes et bioaccumulables au regard de la santé humaine

La structure législative qui sous-tend la catégorisation des substances de la LIS présente certains défis quant à la détermination des véritables priorités aux fins d'une évaluation axée sur la santé humaine. Pensons, par exemple, à l'exigence selon laquelle on doit considérer la T humains d'un sous-ensemble de composés de la LIS pour lesquels les critères concernent surtout la détermination des priorités à l'égard de l'environnement (c.-à-d. les substances considérées comme P et/ou B).

Après avoir établi le profil d'un grand nombre de substances, on a constaté que la P et la B sont rarement des facteurs déterminants du risque d'exposition pour les humains ou des effets sur la santé humaine. Il s'agit plutôt de facteurs pouvant contribuer au risque d'exposition pour les humains dans l'environnement en général (« exposition à distance »), une exposition qui, pour de nombreuses substances, est secondaire à l'« exposition directe » par le biais de produits de consommation ou par l'air ambiant. C'est donc le profil d'utilisation des substances individuelles qui constitue le facteur déterminant du risque d'exposition.

Même dans les cas où les humains sont exposés surtout indirectement par l'environnement en général (« à distance »), la P et la B ne contribuent que dans une mesure limitée à la détermination du potentiel d'exposition, lequel est fonction de l'étendue des émissions, de la distribution, de la dégradation et/ou du métabolisme dans la chaîne alimentaire principalement terrestre.

Outre le profil d'utilisation, la toxicocinétique (c.-à-d. de quelle manière et jusqu'à quel point une substance est absorbée, distribuée, métabolisée et éliminée par l'organisme) joue aussi un rôle fondamental dans le risque pour la santé humaine que présentent des produits chimiques P ou B. Par exemple, en ce qui concerne certains composés lipophiles bioaccumulables, le risque d'exposition peut varier selon l'âge, puisque de tels composés peuvent être stockés dans les tissus adipeux et excrétés dans le lait maternel. Cependant, l'efficacité d'absorption des substances dotées d'un coefficient de partage octanol/eau très élevé est en fait réduite.

Plus important encore, si des concentrations détectables de substances persistantes dans le sang ou les tissus indiquent qu'il y a eu exposition, ce seul fait ne signifie pas nécessairement que ces substances présentent un risque pour les humains; le risque pour la santé est plutôt fonction de la relation quantitative entre la concentration dans les organes cibles importants et celle associée aux effets nocifs. En outre, ce sont habituellement les composés les plus réactifs, plutôt que ceux qui sont persistants, qui interagissent avec les matières biologiques et induisent des effets nocifs chez les mammifères.

Pour atteindre le but des dispositions de la LCPE 1999, le cadre intégré proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS que nous présentons ici vise à déterminer de manière efficace les substances jugées les plus prioritaires aux fins d'une

évaluation préalable en raison du risque d'effets nocifs qu'elles présentent pour la population générale (c.-à-d. les substances les plus prioritaires dans une perspective de santé humaine). Le cadre tient compte du potentiel souvent limité de la P ou de la B à influencer sur le risque d'exposition pour les humains dans le contexte de facteurs plus déterminants comme le profil d'utilisation de la substance. L'application des outils à l'intérieur du cadre intégré permet aussi la priorisation des substances en vue d'une étude ultérieure en fonction du risque qu'elles présentent pour la santé, le rendement des outils dépassant ainsi l'exigence de catégoriser les substances à la seule fin de déterminer celles devant faire l'objet d'une évaluation préalable.

Cadre intégré proposé

L'approche décrite ici découle du fait que l'on s'est vite rendu compte que, pour arriver à déterminer parmi les quelque 23 000 substances, celles qui, sur le plan de la santé humaine, devaient en priorité faire l'objet d'un examen plus poussé, il fallait procéder par étapes, et que celles-ci présentaient une complexité croissante. On savait aussi qu'il fallait, pour ces diverses étapes, mettre au point des outils suffisamment robustes pour qu'ils puissent être appliqués simultanément à plusieurs groupes distincts de composés faisant partie de la LIS (c.-à-d. les substances organiques, les substances inorganiques, les polymères et les UVCB).

Pour pouvoir déterminer et classer efficacement, en vue d'une évaluation préalable, les substances de la LIS les plus prioritaires dans une perspective de santé humaine, le cadre intégré (voir la figure 5) est fondé sur l'application itérative d'outils de plus en plus discriminatoires (c.-à-d. simples et complexes) pour évaluer le risque d'exposition et le risque pour la santé. Les « outils simples » sont suffisamment robustes pour être appliqués à toutes les substances de la LIS, étant donné que, pour un grand nombre de substances, on ne dispose que de peu de renseignements. Quant aux « outils complexes », ils sont suffisamment discriminatoires pour permettre d'établir les véritables priorités en ce qui a trait aux travaux ultérieurs. L'application de ces outils selon un ordre déterminé (par étapes) permet d'éviter les erreurs systématiques lorsque l'on considère des substances pour lesquelles on dispose de beaucoup de données, tout en permettant une utilisation efficace et optimale des renseignements génériques et spécifiques.

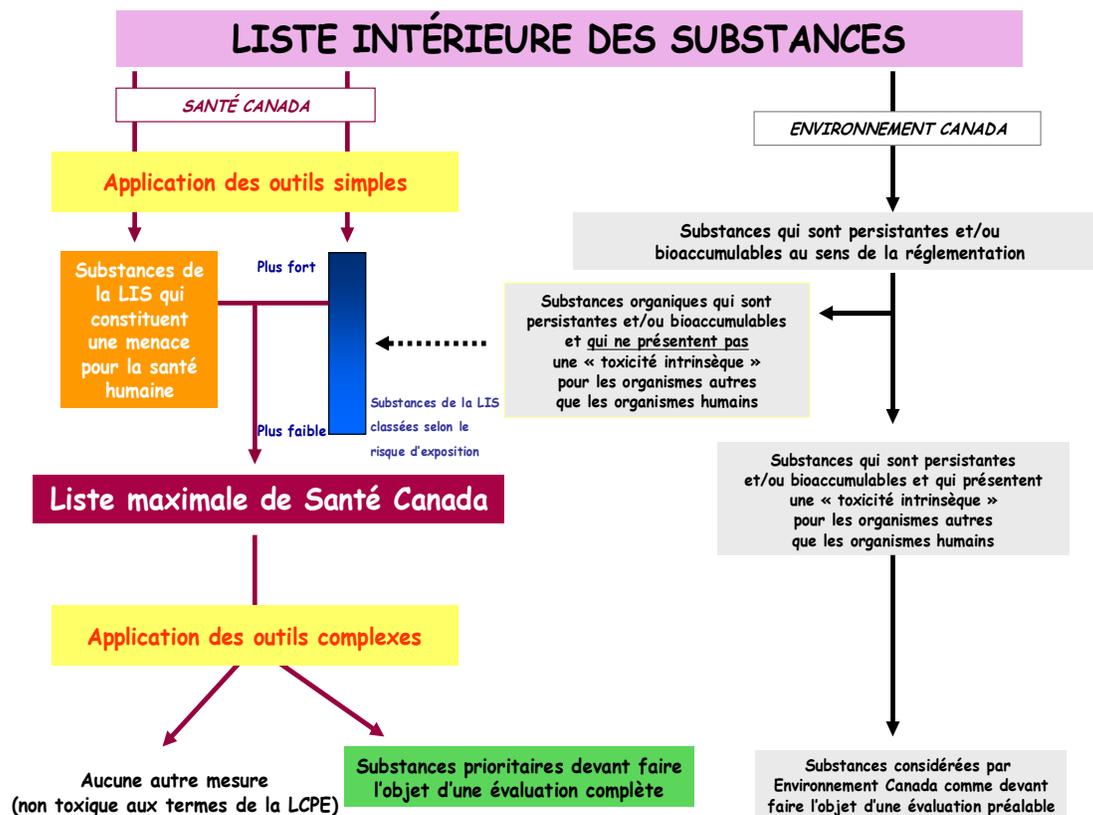


Figure 5. Cadre intégré proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Ainsi, pour l'évaluation tant du risque d'exposition que du risque pour la santé, on applique d'abord les outils « discriminatoires » simples pour mettre en évidence les plus hautes priorités. Ensuite, on applique des outils plus complexes pour préciser l'estimation du risque d'exposition et du risque pour la santé. Il s'agit d'une approche prudente, dans laquelle des choix conservateurs sont faits en l'absence de données. Cette approche permet de déterminer les priorités en termes tant de production de données que d'évaluation, et de soupeser de façon appropriée la persistance et la bioaccumulation dans le cadre de la probabilité qu'elles contribuent à l'exposition des humains.

Ainsi, comme l'indique la figure 6, l'application au départ d'un outil discriminatoire simple pour déterminer le risque d'exposition (SimET) permet de procéder à un classement relatif du potentiel d'exposition associé à chacune des quelque 23 000 substances de la LIS, et ce, d'après les renseignements limités (nombre de déclarants, quantité et utilisations) fournis sur toutes les substances à Environnement Canada au cours de la phase initiale d'établissement de la LIS. Bien que les renseignements sur lesquels il est fondé soient limités, cet outil permet d'inventorier les substances produites ou importées en grandes quantités qui pourraient être dispersées dans l'environnement ou qui peuvent être utilisées dans des produits qui entrent en contact direct avec la population générale. Grâce à l'application des critères spécifiés (voir la description des outils de détermination du risque d'exposition dans la partie C du présent document), l'utilisation de

l'outil SimET permet également de regrouper toutes les substances considérées comme présentant le « plus fort risque d'exposition » (PFoRE – 849), un « risque d'exposition intermédiaire » (REI – 1779) et le « plus faible risque d'exposition » (PFaRE – les substances qui restent) (figure 6).

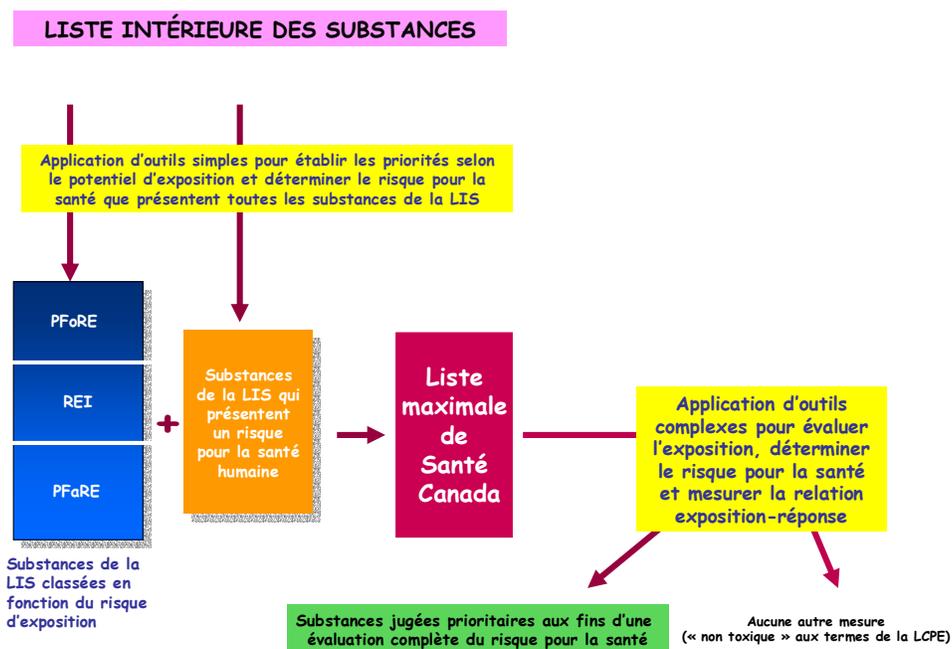


Figure 6. Mise en œuvre du cadre intégré

On utilise aussi un outil discriminatoire simple pour déterminer le risque pour la santé (SimHaz) que présentent les quelque 23 000 substances de la LIS. Cette étape comprend l'identification des substances présentant un risque élevé ou un risque faible faite par divers organismes qui se sont fondés sur des critères déterminés de l'évaluation du poids de la preuve (voir la description des outils de détermination du risque pour la santé dans la partie C et dans les annexes I et II du présent document).

L'outil complexe de détermination du risque pour la santé (ComHaz) suppose l'examen de diverses sources d'information selon un ordre hiérarchique [données, analyse (quantitative) de la structure-activité et comparaison avec des analogues] pour un éventail de paramètres de toxicité, qui sont aussi examinés par étapes. La première étape repose sur une approche prudente de « première occurrence » de données sur les paramètres, selon les critères spécifiés. L'étape suivante comporte l'examen du poids de la preuve pour les paramètres qualitatifs visés (p. ex. cancer, génotoxicité). La dernière étape permet d'examiner la relation dose-réponse à l'égard des paramètres déterminants à des fins de comparaison avec les résultats quantitatifs obtenus avec l'outil.

On a procédé à la première étape d'application de l'outil ComHaz avec toutes les substances de la LIS faisant partie de la catégorie du PFoRE auxquelles l'outil est applicable, de même qu'avec un sous-ensemble déterminé de substances de la catégorie REI, pour lesquelles la P et la B pourraient contribuer de manière significative à l'exposition des humains (notamment les

substances organiques et les UVCB organiques qui sont aussi P et/ou B). Ceci a constitué la base à partir de laquelle on a pu déterminer que certaines des substances de la liste maximale étaient peu susceptibles de demeurer prioritaires aux fins d'une évaluation préalable après 2006 (certaines des substances faisant partie du groupe de « probabilité faible »).

Avec ces outils, on a pu répertorier les substances satisfaisant aux critères spécifiés et dresser une liste maximale provisoire des substances qui devront faire l'objet d'une étude ultérieure dans le cadre de la catégorisation des priorités liées à la santé (voir la partie D).

On se penche actuellement sur la possibilité d'utiliser les substances inscrites sur la liste maximale dans les étapes ultérieures d'application de l'outil ComHaz comme base pour le ciblage et la préparation efficace des évaluations préalables qui devront être réalisées après 2006. Ces étapes ultérieures comprennent un examen préliminaire du poids de la preuve pour les substances jugées prioritaires en fonction de paramètres qualitatifs. Elles comprennent aussi une étude de la relation exposition-réponse en ce qui a trait aux effets critiques, ce qui requiert une évaluation du pouvoir cancérigène (lorsque c'est possible) ou de la dose minimale avec effet critique pour les autres paramètres pris en compte dans l'outil ComHaz pour la substance elle-même ou un analogue de celle-ci (déterminé au moyen d'une recherche de similarités).

L'outil ComET s'applique aussi à l'examen, tant avant qu'après 2006, des substances jugées prioritaires. Cet outil permet d'établir une estimation quantitative de la limite supérieure plausible de l'exposition de membres de la population générale selon différents groupes d'âge (en fonction du scénario d'utilisation, des propriétés physiques et chimiques et de la biodisponibilité des substances). L'outil englobe une estimation de l'exposition environnementale (exposition à distance) et une évaluation de l'exposition par le biais de produits de consommation (exposition directe), cette dernière étant fondée sur le principe de « produits sentinelles », c'est-à-dire les produits pour lesquels on obtient la plus grande probabilité d'exposition des différents groupes d'âge.

La figure 7 présente un résumé des outils qui ont été mis au point.

<p style="text-align: center;">Exposition</p> <ul style="list-style-type: none">• SimET [Classement relatif de toutes les substances de la LIS, basé sur le nombre de déclarants (S), les quantités (Q) et les utilisations classées par les experts (ERU)]• ComET [Estimation quantitative de la limite maximale plausible d'exposition en fonction des groupes d'âge pour l'exposition environnementale et l'exposition par le biais des produits de consommation, basée sur le scénario d'utilisation (émissions et produits sentinelles), les propriétés physiques/chimiques et la biodisponibilité]
<p style="text-align: center;">Risque (fort ou faible)</p> <ul style="list-style-type: none">• SimHaz [Détermination par divers organismes des composés présentant un fort risque ou un risque faible, basée sur le poids de la preuve]• ComHaz [Approche hiérarchique basée sur plusieurs paramètres et sources de données (p. ex. QSAR), y compris le poids de la preuve]
<p style="text-align: center;">Outil de mesure de la relation exposition-réponse</p> <ul style="list-style-type: none">• ERT [Mesure de la relation exposition-réponse, établie (si possible) en fonction du pouvoir cancérogène mesuré ou prévu, de valeurs de référence ou des concentrations ou doses avec effet observé]

Figure 7. Outils pour les éléments liés à la santé de la catégorisation et de l'évaluation préalable des substances de la LIS

L'utilisation de l'outil ComET, plus discriminatoire, et des étapes subséquentes de l'outil ComHaz facilite l'examen des substances devant faire l'objet d'une évaluation préalable après 2006. La faisabilité d'intégrer ces deux outils afin d'améliorer l'efficacité des évaluations préalables à faire après 2006 est actuellement à l'étude.

Pour ce qui est des substances considérées comme prioritaires aux fins des évaluations préalables, dans la plupart des cas, on a jugé que l'ensemble minimal de données qui constituait une base appropriée pour le parachèvement de la catégorisation est l'Ensemble de données de dépistage du programme de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) relatif aux substances chimiques produites en grandes quantités (http://www.oecd.org/about/0,2337,en_2649_34379_1_1_1_1_1,00.html).

Le cadre proposé que nous avons décrit ci-dessus respecte l'obligation légale (en vertu de l'article 73 de la LCPE 1999) de déterminer les substances présentant le PForE et d'établir un sous-ensemble de celles présentant une TIhumains en tenant compte de la contribution souvent limitée de la P et de la B à l'exposition des humains, tout en offrant un bon nombre d'avantages additionnels importants :

- Le cadre ou l'approche vise à protéger la santé humaine. Les priorités sont clairement définies et, en l'absence de données, les choix effectués sont prudents.
- Le cadre proposé tire parti au maximum des travaux effectués par d'autres instances, tout en évitant de continuellement mettre l'accent sur les composés pour lesquels il existe une abondance de données.
- Le cadre permet de dresser une liste des substances devant faire l'objet d'une évaluation préalable (catégorisation) qui sont déterminées en fonction du risque d'exposition ou du risque pour la santé et qui sont aussi *jugées prioritaires* en fonction du risque potentiel

d'exposition, de même que du risque et/ou du danger potentiels qu'elles présentent pour la santé humaine.

- Dans ce cadre, la composante liée à l'exposition et les éléments complexes liés au risque pour la santé sont non biaisés par rapport à la disponibilité des données et permettent de déterminer les véritables priorités en ce qui a trait tant à l'évaluation qu'à la production de données.
- Le cadre proposé donne également lieu à l'établissement d'une liste de substances dont l'étude ultérieure dans le contexte de ce programme est peu prioritaire.
- La TIhumains est examinée pour chacune des quelque 23 000 substances en fonction de critères associés au poids de la preuve relativement au risque pour la santé; ces critères sont conformes à ceux établis pour les substances d'intérêt prioritaire ou pour l'évaluation préalable du risque pour la santé des substances existantes.
- Le cadre proposé est suffisamment robuste pour permettre d'examiner simultanément la grande variété de substances des quatre grands groupes de la LIS (les substances organiques, les substances inorganiques, les polymères et les UVCB).
- Le cadre est fondé sur la mise au point d'outils qui permettront une évaluation préalable efficace de toute substance existante introduite par quelque procédé que ce soit.
- L'utilisation des outils simples ainsi que les étapes initiales de l'application de l'outil ComHaz à l'intérieur du cadre ont permis de déterminer le nombre maximum de substances de même que le nom des substances à porter sur la liste des substances devant faire l'objet d'une analyse ultérieure en 2006, une liste presque définitive (« liste maximale provisoire »). La publication anticipée de la liste provisoire a permis aux parties intéressées de soumettre une quantité limitée de données afin d'abaisser le nombre de substances inscrites sur la liste définitive, réduisant ainsi considérablement l'incertitude associée aux aspects liés à la santé humaine de la catégorisation des substances de la LIS.

PARTIE C : OUTILS POUR LES ÉLÉMENTS LIÉS À LA SANTÉ DE LA CATÉGORISATION ET DE L'ÉVALUATION PRÉALABLE DES SUBSTANCES DE LA LIS

Les outils de détermination de l'exposition et du risque pour la santé mis au point pour l'établissement et l'évaluation préalable des priorités en matière de santé humaine sont présentés ci-dessous dans l'ordre selon lequel ils contribuent à la mise au point de la liste maximale. Ces outils comprennent l'outil simple de détermination du risque d'exposition (SimET), l'outil simple de détermination du risque pour la santé (SimHaz) ainsi que la première étape d'application de l'outil complexe de détermination du risque pour la santé (ComHaz). Nous présentons également un bref aperçu des étapes itératives subséquentes de l'application des outils ComHaz et ComET (outil complexe de détermination du risque d'exposition) associées aux évaluations préalables qui seront réalisées après 2006.

Outil simple de détermination du risque d'exposition (SimET)¹

L'outil SimET table sur les renseignements relativement limités soumis lors de l'établissement de la LIS. Cependant, comme toujours dans l'établissement de priorités relativement à des substances existantes et à leur évaluation sur le plan de la santé humaine, cet outil tient compte, d'une part, de l'exposition par le biais des produits de consommation (exposition directe aux produits, habituellement de nature volontaire) et, d'autre part, de tous les milieux ambiants (exposition à distance ou indirecte par le biais des milieux ambiants dans lesquels les substances ont été rejetées).

L'outil SimET fournit un classement relatif des quelque 23 000 substances de la LIS d'après les renseignements limités dont on disposait au moment de l'établissement de la LIS. Ces renseignements avaient notamment trait au secteur industriel qui utilisait la substance (codes du secteur industriel) et/ou précisaient les grandes classes d'applications fonctionnelles de la substance (codes d'utilisation fonctionnelle). Au cours de la mise au point de cet outil, la contribution possible, à l'exposition de la population générale, des produits associés à chacun des codes industriels et fonctionnels a été classée par des experts lors de plusieurs ateliers. Chacune des quelque 23 000 substances a été classée dans un ordre relatif en fonction de sa quantité, du nombre de déclarants et de la somme des indices des codes d'utilisation classés par des experts (figure 8). Selon les critères spécifiés pour chacun des trois paramètres (tableau 1), les substances ont ensuite été regroupées en trois catégories principales relativement au risque d'exposition, soit celles présentant le plus fort risque d'exposition (PFoRE), celles présentant un risque d'exposition intermédiaire (REI) et celles présentant le plus faible risque d'exposition (PFaRE). Les principes et limites de l'outil SimET ont déjà été définis dans le document portant sur la catégorisation des substances de la LIS en fonction du PFoRE pour la population humaine (voir la référence dans la partie F).

¹ Pour de plus amples renseignements, consulter le site http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/pdf/risque_exposition_humaine.pdf.

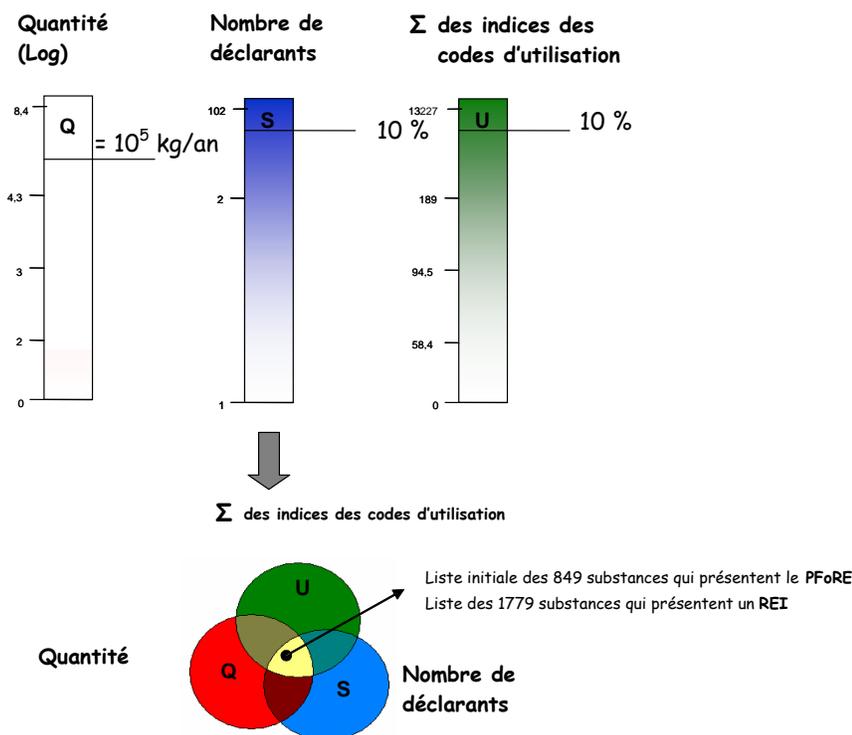


Figure 8. Outil simple de détermination du risque d'exposition (SimET) : classement relatif de toutes les substances de la LIS

Tableau 1. Critères d'établissement du risque d'exposition

	Quantité (kg/année)	Nombre de déclarants	Somme des indices des codes d'utilisation classés par des experts
PFoRE	>100 000	Tranche supérieure de 10 %	Tranche supérieure de 10 %
REI	>10 000	Totalité	Tranche supérieure de 30 %
PFaRE	Toute quantité	Totalité	Totalité

On trouve dans la partie F les références aux documents à l'appui de la mise au point de l'outil SimET.

Outil simple de détermination du risque pour la santé (SimHaz)

L'outil SimHaz est un outil discriminatoire permettant de déterminer, parmi les quelque 23 000 substances de la LIS, celles considérées comme présentant un risque élevé ou un risque faible pour la santé humaine d'après des critères rigoureux du poids de la preuve et/ou l'examen par des pairs ou encore le consensus d'experts. Cet outil a été mis au point grâce à la compilation à grande échelle des classifications du risque pour la santé réalisée par Santé Canada et d'autres

organismes. L'étude de la robustesse de ces classifications en fonction de la disponibilité de documentation transparente sur le procédé et les critères utilisés a aussi servi à sa mise au point. Les systèmes qui ont été privilégiés aux fins de leur inclusion dans les composantes « risque élevé » ou « risque faible » de l'outil SimHaz sont ceux élaborés par des organismes nationaux ou internationaux dans lesquels un grand nombre de substances ont été classées en fonction de risques spécifiques d'après des systèmes fondés sur l'examen originel des données et l'évaluation critique de celles-ci, les évaluations du poids de la preuve et les examens approfondis par des pairs (voir le tableau 2).

Tableau 2. Critères de l'outil SimHaz propres à chaque paramètre pour l'identification des substances de la LIS présentant un risque élevé ou un risque faible pour la santé

Paramètre	Organisme national ou international	Classification
Substances présentant un risque élevé pour la santé		
Cancérogénicité	Communauté européenne	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie 1 (substances reconnues comme cancérogènes pour les humains) • Catégorie 2 (substances considérées comme cancérogènes pour les humains) • Catégorie 3 (substances préoccupantes en raison d'effets cancérogènes possibles)
	Santé Canada (Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada)	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe I (substances cancérogènes pour les humains) • Groupe II (substances probablement cancérogènes pour les humains) • Groupes IIIA et IIIB (substances possiblement cancérogènes pour les humains)
	Centre international de recherche sur le cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe 1 (substances cancérogènes pour les humains) • Groupe 2A (substances probablement cancérogènes pour les humains) • Groupe 2B (substances peut-être cancérogènes pour les humains)
	National Toxicology Program (États-Unis)	<ul style="list-style-type: none"> • Substances reconnues comme cancérogènes pour les humains. • Substances dont on peut raisonnablement présumer qu'elles sont cancérogènes pour les humains
	United States Environmental Protection Agency (US EPA) (1986 Carcinogenicity Guidelines)	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe A (substances cancérogènes pour les humains) • Groupes B1 et B2 (substances probablement cancérogènes pour les humains) • Groupe C (substances possiblement cancérogènes pour les humains)

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Paramètre	Organisme national ou international	Classification
	US EPA (2003 Carcinogenicity Guidelines)	<ul style="list-style-type: none"> • Substances cancérogènes pour les humains • Substances probablement cancérogènes pour les humains • Substances pour lesquelles les données permettent de supposer qu'elles sont cancérogènes, sans que l'on puisse le confirmer • Substances possédant un potentiel cancérogène à l'égard des humains
Génotoxicité	Communauté européenne	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie 1 (substances reconnues comme mutagènes pour les humains) • Catégorie 2 (substances considérées comme mutagènes pour les humains) • Catégorie 3 (substances préoccupantes pour les humains en raison d'effets mutagènes possibles)
Toxicité pour le développement	Communauté européenne	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie 1 (substances reconnues comme toxiques pour le développement des humains) • Catégorie 2 (substances considérées comme toxiques pour le développement des humains) • Catégorie 3 (substances préoccupantes pour les humains en raison d'effets possibles sur le développement)
Toxicité pour la reproduction	Communauté européenne	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie 1 (substances reconnues comme altérant la fertilité chez les humains) • Catégorie 2 (substances considérées comme altérant la fertilité chez les humains) • Catégorie 3 (substances préoccupantes sur le plan de la fertilité chez les humains)
Sensibilisation des voies respiratoires	Communauté européenne	<ul style="list-style-type: none"> • Substances dont l'inhalation peut causer la sensibilisation
Substances présentant un risque faible		
Risque faible	Santé Canada, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire	<ul style="list-style-type: none"> • Liste 4A des produits de formulation de pesticides – Produits de formulation présentant un risque minimal de toxicité^a
	Organisation de coopération et de développement économiques	<ul style="list-style-type: none"> • Liste provisoire des produits chimiques ne nécessitant pas d'évaluation dans le cadre du programme sur les substances chimiques produites en grandes quantités

^a D'après la Minimal Risk Inerts List 4A de l'US EPA.

Les paramètres inclus dans la composante « risque élevé » de l'outil SimHaz sont ceux qui peuvent être induits par des modes d'action pour lesquels il existe un risque pour la santé, quel que soit le niveau d'exposition. Tel qu'il est indiqué au tableau 2, ces paramètres comprennent la cancérogénicité, la mutagénicité, la toxicité pour la reproduction, la toxicité pour le développement et/ou la sensibilisation des voies respiratoires. Les systèmes de classification du

risque considérés comme pertinents et appropriés d'après les critères susmentionnés à l'égard des composantes de risque élevé et de risque faible de l'outil SimHaz sont indiqués au tableau 2.

Un grand nombre des systèmes de classification étudiés n'ont pas été inclus dans l'outil SimHaz parce qu'ils ne satisfaisaient pas aux critères spécifiés ci-dessus (c.-à-d. examen original des données et évaluation critique de celles-ci, évaluations du poids de la preuve et examens approfondis par des pairs). Ces systèmes, de même que les motifs de leur non-inclusion, sont présentés à l'Annexe I.

La raison pour laquelle un système n'a pas été inclus dans la composante de risque élevé était souvent liée au manque de documentation disponible pour soutenir une étude transparente et robuste du poids de la preuve. Dans d'autres cas, les compilations en question consistaient simplement en des articles de synthèse sans documentation à l'appui concernant les critères et/ou les procédés utilisés.

En ce qui concerne la composante de risque faible, la plupart des systèmes qui n'ont pas été retenus ont été rejetés parce qu'ils n'étaient pas limités au risque (p. ex. ils tenaient compte de l'exposition pour des applications précises, comme l'exposition prévue à un additif alimentaire employé dans les conditions spécifiées). Étant donné que l'exposition est examinée indépendamment, dans le cadre intégré, dans un contexte canadien plus global d'utilisations et de milieux multiples, le contenu de l'outil SimHaz est limité aux systèmes de classification axés sur les risques pour la santé. Par ailleurs, pour certaines listes de composés considérés comme peu préoccupants, il s'agissait d'assimilations à des substances « protégées par une clause d'exclusion » pour lesquelles il n'existait aucune indication d'évaluation transparente et justifiable (p. ex. des listes de « produits généralement reconnus inoffensifs » [GRAS]). En conséquence, on a jugé qu'elles ne satisfaisaient pas aux critères mentionnés ci-dessus.

Du fait que l'outil SimHaz utilise efficacement et au maximum les déterminations du risque fondées sur le poids de la preuve réalisées par d'autres organismes, il contribue à assurer la cohérence de l'objectif de la LIS avec les priorités d'autres instances. Cependant, l'outil est biaisé à l'égard des substances pour lesquelles on dispose de beaucoup de données. Ainsi, bien qu'il permette d'identifier les substances devant faire l'objet d'une évaluation ultérieure et, éventuellement, d'une réglementation, il est moins approprié pour identifier les substances pour lesquelles il faudrait obtenir plus de données.

On trouve dans la partie F les références aux documents à l'appui de la mise au point de l'outil SimHaz.

Outil complexe de détermination du risque pour la santé (ComHaz)

L'outil ComHaz comporte l'examen hiérarchique des renseignements concernant de multiples paramètres liés à la santé (figure 9). Il comprend aussi plusieurs étapes itératives, la première consistant en une approche prudente de « première occurrence » de données sur les paramètres, selon les critères spécifiés. L'étape suivante comporte un examen préliminaire du poids de la preuve pour les paramètres qualitatifs visés (p. ex. cancer, génotoxicité). La dernière étape consiste à comparer la relation exposition-réponse pour les paramètres déterminants avec les résultats quantitatifs de l'outil.

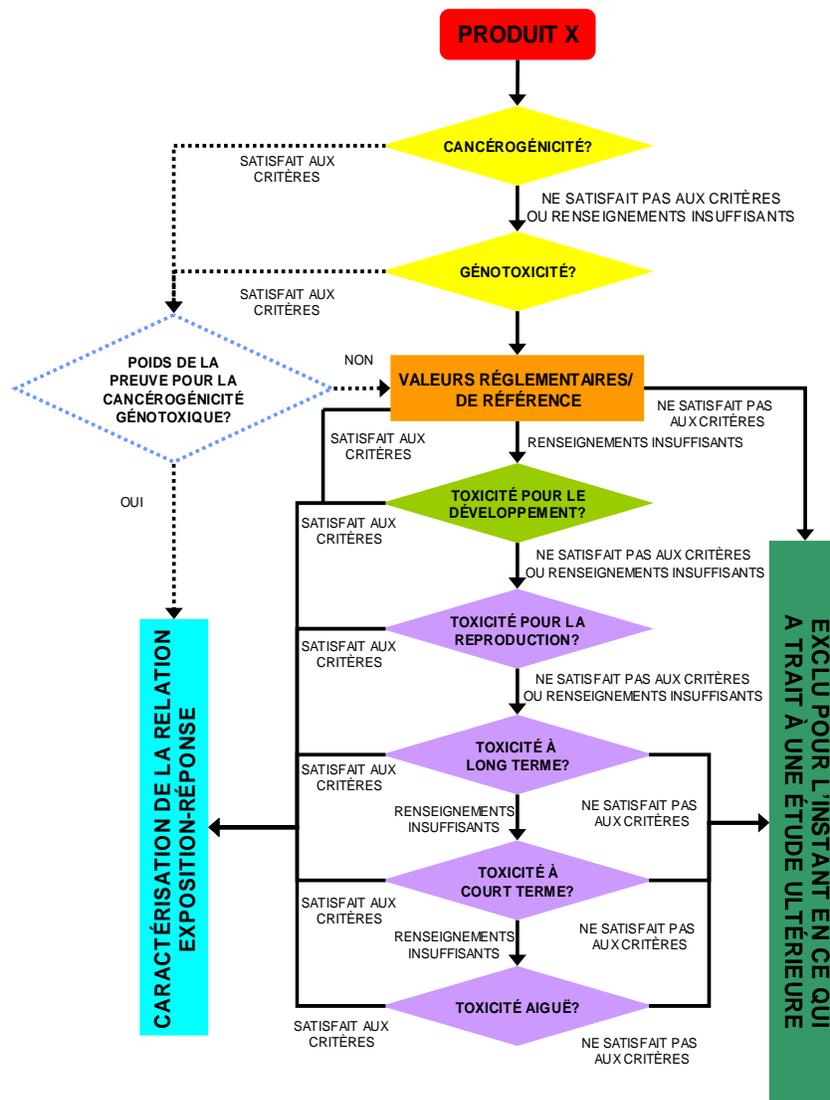


Figure 9. Ordre hiérarchique des paramètres de l’outil ComHaz

On a procédé à la première étape d’application de l’outil ComHaz avec toutes les substances de la LIS faisant partie de la catégorie du PForE auxquelles l’outil est applicable, de même qu’avec un sous-ensemble déterminé de substances de la catégorie REI, pour lesquelles la P et la B pourraient contribuer de manière significative à l’exposition des humains (notamment les substances organiques et les UVCB organiques qui sont aussi P et/ou B). Ceci a constitué la base à partir de laquelle on a pu déterminer que certaines des substances de la liste maximale étaient peu susceptibles de demeurer prioritaires aux fins d’une évaluation préalable après 2006 (certaines des substances faisant partie du groupe de « probabilité faible »).

On se penche actuellement sur la possibilité d’utiliser les substances inscrites sur la liste maximale dans les étapes ultérieures d’application de l’outil ComHaz comme base pour le ciblage et la préparation efficace des évaluations préalables qui devront être réalisées après 2006.

Les paramètres de l’outil ComHaz ont été choisis en fonction de leur impact possible sur la santé publique, de même que de l’existence vraisemblable de renseignements. Pour chaque paramètre de la hiérarchie, il existe des critères par rapport auxquels des renseignements spécifiques sont examinés afin que l’on puisse déterminer si une substance donnée doit être soumise aux étapes subséquentes de la priorisation. Il est important de reconnaître que toutes les données disponibles répertoriées sont prises en compte d’une manière hiérarchique : celles sur la neurotoxicité et l’immunotoxicité, par exemple, font partie des sous-ensembles relatifs à la toxicité à court ou à long terme, alors que des paramètres comme la perturbation du système endocrinien sont inclus dans des sous-ensembles relatifs à la toxicité pour le développement et pour la reproduction.

Pour chaque substance, des données pertinentes sur les paramètres spécifiés sont examinées de manière séquentielle dans l’ordre indiqué à la figure 9. Si, selon les renseignements relevés, la substance satisfait à l’un des critères propres à chaque paramètre, elle est jugée comme prioritaire aux fins d’une étude ultérieure. Si elle ne satisfait à aucun des critères propres à chaque paramètre, elle est exclue pour l’instant de la liste des substances à étudier (p. ex. certaines des substances du groupe de « probabilité faible » de la liste maximale, c.-à-d. les substances peu susceptibles de demeurer prioritaires aux fins d’une évaluation préalable après 2006).

Les critères qualitatifs et/ou quantitatifs pour chacun des paramètres inclus dans l’outil ComHaz sont présentés au tableau 3. Pour la cancérogénicité et la génotoxicité, les critères sont qualitatifs; dans le cas de la toxicité pour le développement, des critères qualitatifs et quantitatifs sont proposés, selon la source d’information. Pour les valeurs réglementaires ou de référence, la toxicité pour la reproduction, la toxicité à long terme et celle à court terme, de même que la toxicité aiguë, les critères sont d’ordre quantitatif.

Tableau 3. Critères qualitatifs et quantitatifs des paramètres de l’outil ComHaz

Paramètre	Type de critère	Sources d’information	Description du critère
Cancérogénicité	Qualitatif	Données ou (Q)SAR	Première occurrence, poids de la preuve
Génotoxicité	Qualitatif	Données ou (Q)SAR	Première occurrence, poids de la preuve
Valeurs réglementaires ou de référence	Quantitatif	Évaluations d’organismes internationaux ou nationaux	Voie orale : $\leq 0,1$ mg/kg p.c./jour Inhalation : $\leq 0,4$ mg/m ³ Voie cutanée : sans objet
Toxicité pour le développement	Quantitatif	Données	Voie orale/cutanée : DME(N)O ≤ 270 mg/kg p.c./jour DSE(N)O ≤ 90 mg/kg p.c./jour Inhalation : CME(N)O ≤ 810 mg/m ³ CSE(N)O ≤ 270 mg/m ³
	Qualitatif	(Q)SAR	Suffisamment de données positives ^a
Toxicité pour la reproduction	Quantitatif	Données	Voie orale/cutanée : DME(N)O ≤ 30 mg/kg p.c./jour DSE(N)O ≤ 10 mg/kg p.c./jour Inhalation : CME(N)O ≤ 90 mg/m ³ CSE(N)O ≤ 30 mg/m ³
Toxicité à long terme	Quantitatif	Données ou (Q)SAR (s’il y a lieu)	Voie orale/cutanée : DME(N)O ≤ 30 mg/kg p.c./jour DSE(N)O ≤ 10 mg/kg p.c./jour Inhalation : CME(N)O ≤ 90 mg/m ³ CSE(N)O ≤ 30 mg/m ³

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Paramètre	Type de critère	Sources d'information	Description du critère
Toxicité à court terme	Quantitatif	Données	Voie orale/cutanée : DME(N)O \leq 90 mg/kg p.c./jour DSE(N)O \leq 30 mg/kg p.c./jour Inhalation : CME(N)O \leq 270 mg/m ³ CSE(N)O \leq 90 mg/m ³
Toxicité aiguë	Quantitatif	Données ou (Q)SAR (s'il y a lieu)	Voie orale/cutanée : DL ₅₀ \leq 500 mg/kg p.c. Inhalation : CL ₅₀ \leq 1500 mg/m ³ Injection IP ^b : DL ₅₀ \leq 219 mg/kg p.c. Injection IV ^b : DL ₅₀ \leq 154 mg/kg p.c.

^a Les substances qui satisfont aux critères de l'outil ComHaz en matière de toxicité pour le développement selon les modèles de prévisions des relations quantitatives structure-activité (QSAR) sont jugées prioritaires pour la production de données sur la toxicité pour le développement.

^b Ces voies d'administration (intrapéritonéale [IP] et intraveineuse [IV]) ne sont considérées qu'en l'absence de données sur des voies plus appropriées (c.-à-d. voie orale/cutanée ou inhalation).

Pour chaque paramètre, les sources d'information sur chaque substance sont aussi examinées de manière hiérarchique, les plus fiables étant examinées en premier (figure 10). Ce sont d'abord les évaluations jugées acceptables des organismes internationaux ou nationaux et les articles de synthèse qui sont examinés, puis les comptes rendus d'études originales. Si aucune donnée pertinente n'est relevée dans ces sources ou si les données se révèlent insuffisantes, on examine les prévisions des modèles QSAR, les données sur les structures chimiques préoccupantes et les données sur des analogues ou des substituts.

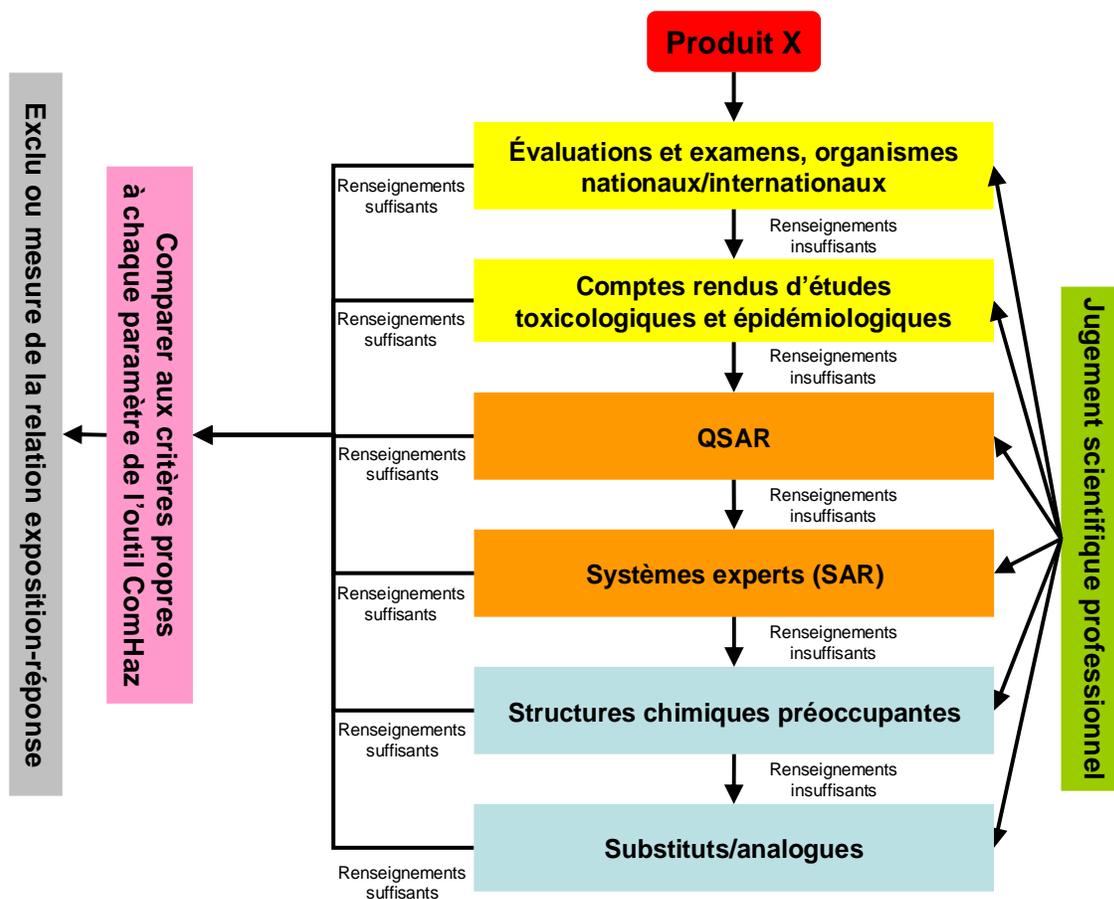


Figure 10. Ordre hiérarchique des sources d'information analysées au moyen de l'outil ComHaz

L'outil ComHaz vise à protéger la santé. Grâce à l'approche générale sur laquelle il est fondé et à la nature prudente des critères proposée pour chaque paramètre, il permet de s'assurer, avec un degré de fiabilité élevée, que les substances qui ne satisfont pas aux critères lors de la première étape d'application ne présentent pas de risque pour la santé publique. Contrairement à l'outil SimHaz, l'outil ComHaz n'est pas biaisé à l'égard des substances pour lesquelles on dispose de beaucoup de données. Par conséquent, il peut servir à établir les véritables priorités en ce qui a trait aux vérifications et évaluations subséquentes nécessaires. Bien que l'outil ComHaz exige plus de ressources que l'outil SimHaz, son mode d'application par étapes itératives de discrimination croissante lui assure une grande capacité et une efficacité optimale.

On trouve à l'annexe II du présent document des renseignements additionnels sur l'outil ComHaz, par exemple, la nature des résultats de modélisation (Q)SAR ainsi qu'une brève description de l'approche préliminaire relative au poids de la preuve. Des références aux documents à l'appui de la mise au point de cet outil sont incluses dans la partie F.

Outil complexe de détermination du risque d'exposition (ComET)

Si l'outil SimET permet de faire un classement relatif de toutes les substances de la LIS en fonction du risque d'exposition fondé sur les renseignements relativement limités fournis au moment de l'établissement de cette liste, l'outil ComET permet de préciser les estimations quantitatives du risque d'exposition. La comparaison des résultats obtenus à l'aide de l'outil ComET (c.-à-d. les voies d'exposition, la durée de l'exposition et les estimations totales de l'exposition de la population générale) avec les mesures de la relation exposition-réponse pour les effets critiques permet d'exclure de la liste les substances qui n'ont pas besoin de faire l'objet d'une étude ultérieure et de déterminer la priorité de celles devant faire l'objet d'une évaluation préalable. Après 2006, l'outil ComET accroîtra également l'efficacité des évaluations préalables en permettant de préciser l'objet des évaluations subséquentes.

L'application de l'outil ComET permet d'effectuer des estimations quantitatives de la limite supérieure plausible de l'exposition de membres de la population générale en fonction des groupes d'âge et du scénario d'utilisation (produits sentinelles et émissions), des propriétés physiques et chimiques et de la biodisponibilité. Cet outil englobe une estimation de l'exposition environnementale (à distance) et une évaluation de l'exposition par le biais de produits de consommation (directe), cette dernière étant fondée sur des « produits sentinelles », c'est-à-dire les produits pour lesquels on obtient la plus grande probabilité d'exposition des différents groupes d'âge.

L'outil utilise au maximum les données génériques (c.-à-d. celles qui ne sont pas propres à une substance) disponibles publiquement et caractérise de façon transparente les hypothèses et les incertitudes. Comme il vise à protéger la santé, des choix prudents sont faits en l'absence de données.

La figure 11 présente les éléments conceptuels de l'outil ComET. Essentiellement, cet outil intègre les estimations de l'exposition à des produits sentinelles (exposition directe) et des estimations de l'exposition par la voie des divers milieux (air, eau, aliments, etc.). Le fait de combiner les estimations de l'exposition à des produits sentinelles et au milieu ambiant avec les doses quotidiennes pour divers groupes d'âge de la population générale, établies pour les substances existantes en vertu de la LCPE 1999, permet d'obtenir des estimations de l'exposition totale en fonction des voies d'exposition, de la durée et du groupe d'âge.

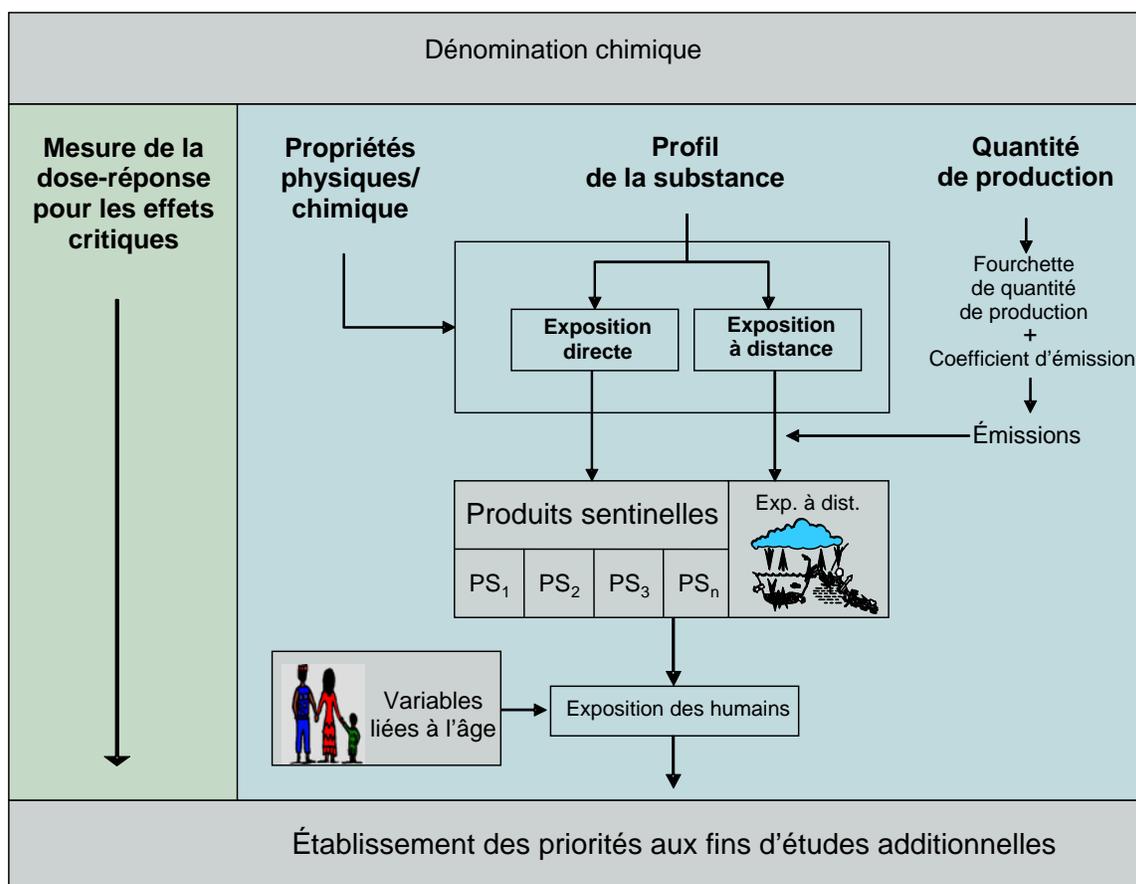


Figure 11. Éléments conceptuels de l'outil ComET

Exposition directe (« produits sentinelles »)

L'exposition directe est celle qui survient lors de l'utilisation (directe) d'un produit. Les postulats par défaut utilisés dans l'outil ComET sont fondés sur des hypothèses concernant les concentrations maximales des substances utilisées pour des fonctions générales dans les produits, hypothèses qui dérivent des renseignements génériques disponibles publiquement. Une banque de produits sentinelles a été mise sur pied d'après ces renseignements génériques. Les produits sentinelles sont des types de produits de consommation contenant des substances aux fonctions spécifiques auxquels les humains sont le plus susceptibles d'être exposés. Ainsi, la banque de produits sentinelles comprend des produits de consommation quotidienne utilisés fréquemment au cours d'une même journée (certains cosmétiques, p. ex.), des produits qui entrent en contact intime, parfois pour une période prolongée, avec la peau (produits utilisés dans les vêtements, les piscines, l'eau de bain, la literie, les bijoux, p. ex.), des produits liquides risquant d'éclabousser la peau au cours de leur utilisation (produits de nettoyage, produits chimiques utilisés dans le traitement des photos, p. ex.), des produits qui génèrent de grandes surfaces d'émission de vapeurs (peinture fraîche, p. ex.), des produits dans lesquels des concentrations relativement élevées sont nécessaires pour assurer une fonction particulière (solvants dans les décapants de peinture, p. ex.), des produits dont l'application peut générer des poussières (polymères utilisés

pour l'amendement du sol, p. ex.), des produits que l'on disperse volontairement dans l'air ambiant (assainisseurs d'air, p. ex.), etc.

Pour chacun des produits sentinelles de la banque, on élabore des algorithmes pour évaluer l'exposition associée à différents scénarios d'utilisation. Par exemple, pour le produit sentinelle de type « liquide pour nettoyer les vitres », des algorithmes ont été mis au point pour calculer l'exposition estimative par voie cutanée et par inhalation.

Les produits sentinelles sont aussi groupés dans des catégories plus larges, par exemple « produits alimentaires » pour le pain et la viande, « peintures » pour les peintures (latex et émail) et vernis, « produits du tabac » pour les cigarettes, le tabac à mâcher, etc.

Les substances individuelles ou les groupes de substances sont ensuite appariés à des produits sentinelles selon les renseignements génériques disponibles sur leurs utilisations à des fins précises (c.-à-d. les profils d'utilisations pour des composés ou des classes de composés spécifiques). Les produits sentinelles choisis sont ceux auxquels on présume que la population générale, ou une sous-population de celle-ci, risque le plus d'être exposée.

La figure 12 présente les étapes requises dans l'appariement de substances précises à des produits sentinelles appropriés de la banque. Après une recherche robuste des renseignements publics pour identifier les utilisations génériques de substances individuelles (p. ex. comme surfactant dans des détergents ou comme agent de conservation de la peinture), des produits sentinelles adéquats contenant la substance chimique en question ou le groupement chimique approprié sont choisis par consensus d'experts, qui tiennent compte de la nature de l'utilisation des différents types de produits.

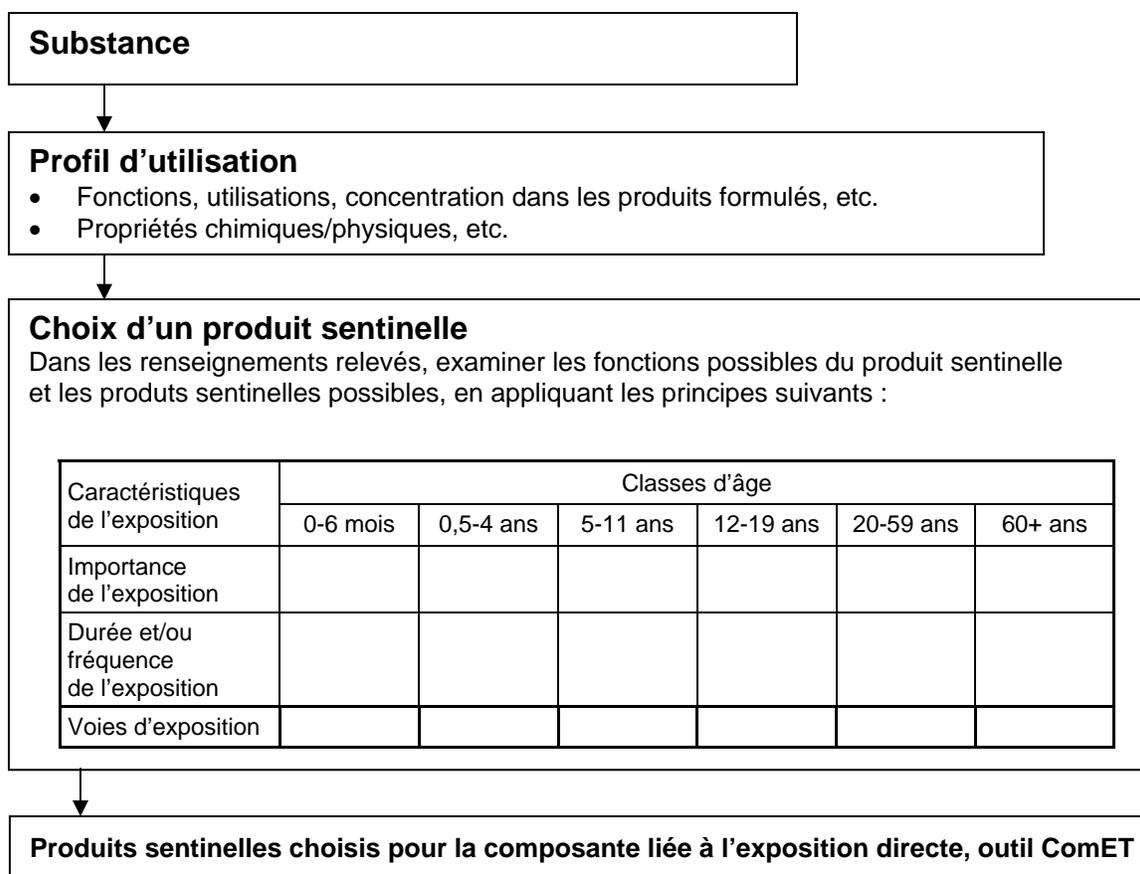


Figure 12. Choix de produits sentinelles pour la composante liée à l'exposition directe de l'outil ComET

Exposition à distance

L'approche théorique relative à l'estimation de l'exposition à distance (l'exposition d'une personne à une substance du milieu ambiant [air, eau ou sol] ou par la consommation de biotes [poisson, gibier ou légumes]) est illustrée à la figure 13.

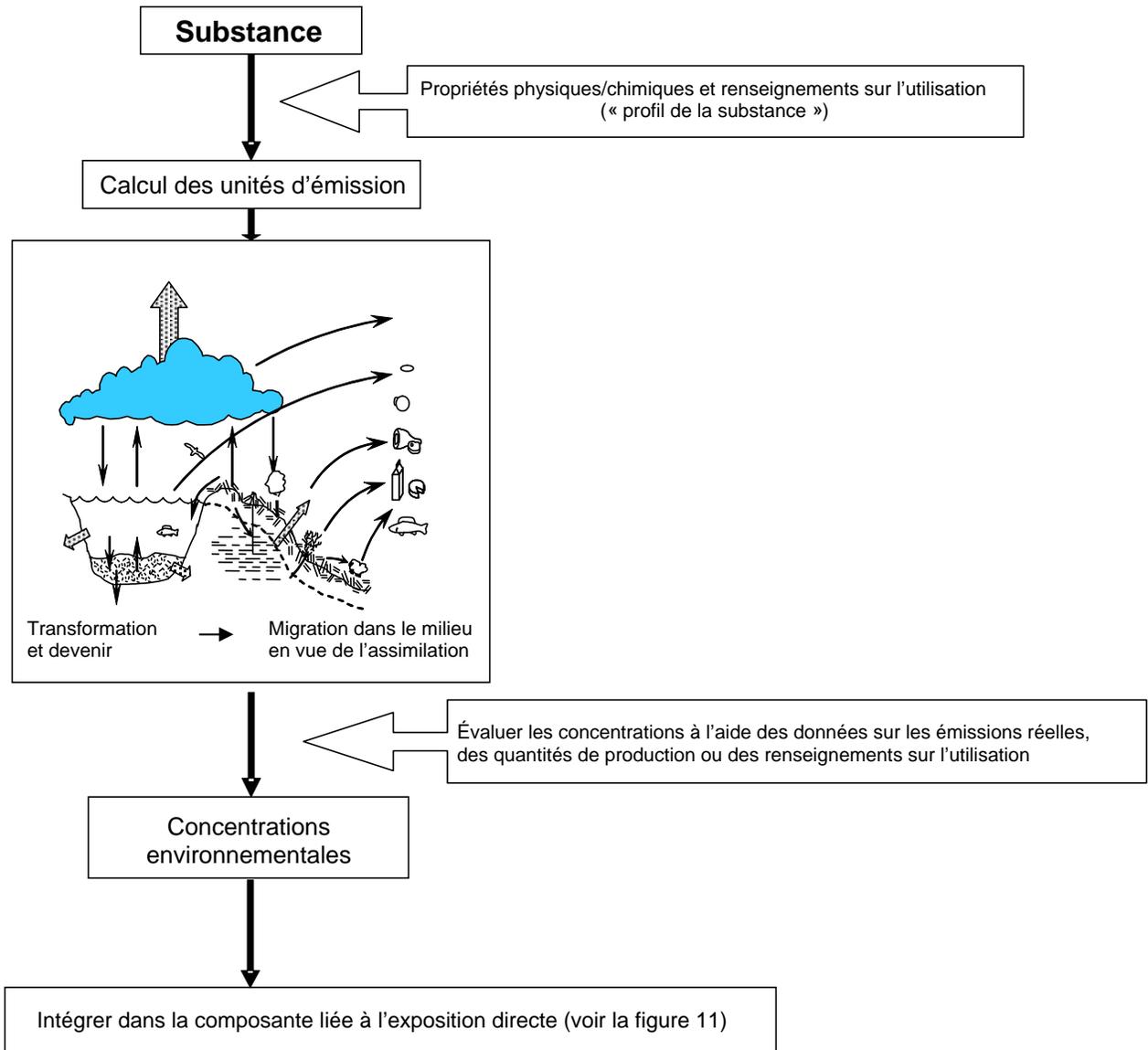


Figure 13. Approche relative à l'estimation de l'exposition à distance

L'estimation des concentrations propres à un milieu est basée sur un modèle de niveau III (modèle de fugacité en régime stable), dont la structure est essentiellement identique à celle du modèle ChemCAN. La combinaison des résultats du modèle et des réseaux trophiques génériques permet d'intégrer ces données dans la composante d'exposition directe de l'outil ComET.

Dans la mesure du possible, l'estimation des concentrations environnementales est basée sur des données déterminées en ce qui concerne les quantités, les émissions, les propriétés physiques et chimiques, les demi-vies, etc. En l'absence de données précises, on procède à des hypothèses prudentes.

PARTIE D : LISTE « MAXIMALE » PROVISOIRE DE SUBSTANCES JUGÉES PRIORITAIRES PAR SANTÉ CANADA AUX FINS DE L'ÉVALUATION PRÉALABLE

Jusqu'à présent, l'application des « outils » a permis de recenser un maximum de 1896 substances (soit la liste « maximale » provisoire) (figure 14) qui seront examinées au cours d'étapes ultérieures de priorisation/évaluation préalable (catégorisation) (voir http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/liste_maximale.htm). Ces substances ont été identifiées en fonction du plus fort risque d'exposition (PFoRE) pour la population générale du Canada (voir le tableau 1) et de la toxicité intrinsèque qu'elles présentent pour les humains (THumains), compte tenu de leur potentiel de persistance (P) et de bioaccumulation (B), dans les cas où de telles propriétés peuvent contribuer de manière significative à l'exposition des humains.

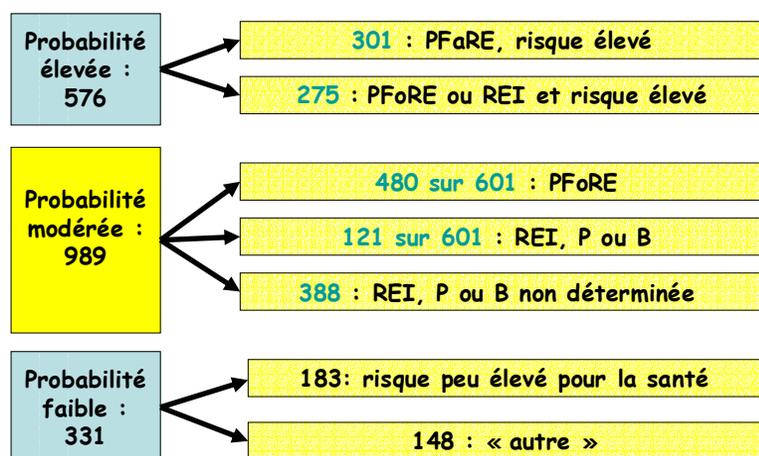


Figure 14. Liste maximale

Santé Canada a publié cette liste « maximale » provisoire afin de bien indiquer que les renseignements sollicités concernaient l'identité, l'utilisation et/ou la toxicité de toute substance jugée prioritaire aux fins d'une étude ultérieure (voir <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/renseignements.htm>). La publication anticipée de cette liste maximale provisoire a laissé suffisamment de temps et de possibilités aux parties intéressées pour qu'elles fassent parvenir au Ministère des données permettant de justifier la réduction du nombre de substances de la liste définitive que Santé Canada devra considérer aux fins d'une évaluation préalable en vertu de la *Loi*. L'établissement de cette liste provisoire a aussi permis de créer des sous-groupes de substances pour lesquelles les renseignements demandés seraient le plus utiles.

La liste a été divisée en trois groupes de substances selon qu'elles présentent une probabilité élevée, modérée ou faible de demeurer prioritaires sur le plan de la santé une fois la catégorisation des substances de la LIS terminée – c'est-à-dire en tant que substances devant faire l'objet d'une évaluation préalable.

Le groupe de 576 substances à « probabilité élevée » est constitué de 275 substances considérées comme présentant soit le PFoRE ou un REI (tel que déterminé avec l'outil SimET) et un risque

élevé pour la santé (tel que déterminé avec l'outil SimHaz) ainsi que de 301 substances considérées comme présentant un risque élevé pour la santé (tel que déterminé avec l'outil SimHaz), mais le PFaRE (tel que déterminé avec l'outil SimET).

En ce qui concerne le groupe des 301 substances considérées comme présentant le PFaRE et un risque élevé pour la santé (voir http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/exsd/substance_tables/substances_low_potential_exposure_high_hazard.htm), Santé Canada demande à l'industrie de lui fournir des renseignements ou des suggestions concernant l'utilisation et l'étendue des mesures actuelles et/ou éventuelles de gestion du risque qui permettraient de réduire le degré de priorité attribué aux substances de ce groupe en matière d'évaluation préalable.

Le groupe de 989 substances présentant une « probabilité modérée » de demeurer prioritaires comprend 480 substances considérées comme présentant le PFoRE (tel que déterminé avec l'outil SimET), 121 substances considérées comme présentant un REI (tel que déterminé avec l'outil SimET) qui sont aussi reconnues comme P et/ou B par Environnement Canada, mais non TIéco (substances organiques et UVCB organiques) et 388 substances considérées comme présentant un REI (tel que déterminé avec l'outil SimET) et pour lesquelles le potentiel de P ou de B n'a pas encore été déterminé.

En ce qui concerne ces 388 substances (voir http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/exsd/substance_tables/substances_intermediate_potential_exposure.htm), selon les renseignements qu'Environnement Canada recevra à leur sujet, certaines pourraient ne plus devoir être considérées comme prioritaires aux fins d'une évaluation préalable. En effet, si certaines de ces substances ne sont pas considérées comme P ou B, elles seront reléguées au groupe des substances de la liste maximale présentant une « probabilité faible » de demeurer prioritaires et elles ne seront tout simplement plus considérées comme présentant un intérêt prioritaire aux fins d'une évaluation préalable en 2006.

Dans la mesure du possible, avant la date butoir de 2006, Santé Canada appliquera les étapes itératives additionnelles de l'outil ComHaz aux 601 composés restants (c'est-à-dire 121 + 480) dans le groupe de substances présentant une « probabilité modérée » de demeurer prioritaires, ce qui signifie que certaines d'entre elles pourraient éventuellement être considérées comme hautement ou faiblement prioritaires aux fins de l'évaluation préalable après septembre 2006.

Le groupe de substances peu susceptibles de demeurer prioritaires (« probabilité faible ») comprend 183 substances présentant un faible risque pour la santé, tel que déterminé à l'aide des outils SimHaz et ComHaz, et 148 substances présentant le PFoRE ou un REI et une possibilité de P et/ou de B sans TIéco (substances organiques et UVCB organiques), qui en plus :

- font partie de la LSIP1 ou de la LSIP2; ou
- figurent à l'Annexe 1 ou à l'Annexe 3 de la LCPE 1999; ou
- sont des réactifs inscrits à l'Annexe X du *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles* (RRSN) ou des polyesters visés par ce règlement; ou
- sont des polymères (présentant le PFoRE) ne contenant aucune structure indicatrice de toxicité, tels que ceux visés par l'Annexe IX du RRSN.

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

En 2006, il est fort probable que ces substances seront omises de la liste des substances jugées prioritaires en matière de santé humaine. À l'heure actuelle, Santé Canada vérifie toutefois les fondements de cette non-priorisation.

PARTIE E : PROCHAINES ÉTAPES

Les prochaines étapes (figure 15) qui sont reliées à l'épuration de la liste maximale et qui font partie de la mise en œuvre du cadre intégré proposé pour les éléments associés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS comprennent les suivantes :

- Solliciter des renseignements sur les substances inscrites sur la liste maximale. Les priorités en matière de renseignements pertinents à soumettre comprennent : 1) les activités courantes de la gestion du risque en ce qui a trait aux 301 substances présentant un risque élevé pour la santé et une probabilité faible d'exposition, faisant partie du groupe de substances dont la probabilité de demeurer prioritaires est élevée; 2) des renseignements sur le risque d'exposition et le risque pour la santé que présentent les 601 composés auxquels on applique actuellement les outils complexes²; 3) des données au sujet de la P ou la B des 388 composés sélectionnés, ces derniers 989 composés faisant partie du groupe de substances présentant une probabilité modérée de demeurer prioritaires après 2006.
- Appliquer les outils ComET et ComHaz aux 601 substances susmentionnées faisant partie du groupe de substances présentant une probabilité modérée de demeurer prioritaires.
- Perfectionner le cadre en fonction des commentaires reçus sur la présente proposition.
- Publier le cadre final à la fin de 2005.
- Commencer à compiler les renseignements pertinents pour planifier les évaluations préalables des substances les plus prioritaires sur le plan de la santé humaine. (Ces substances comprennent un sous-ensemble de 275 substances des groupes présentant le « PForE » ou un « REI », qui sont aussi considérées comme présentant un « risque élevé pour la santé »; figure 14.)

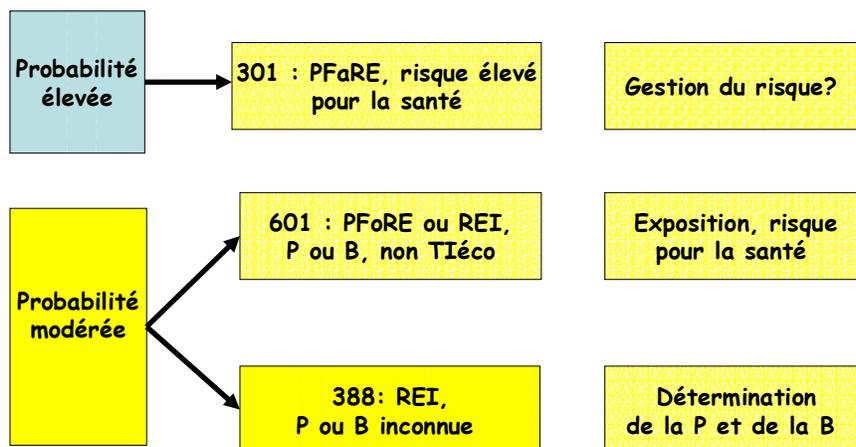


Figure 15. Liste maximale : Substances pour lesquelles on demande des renseignements additionnels

² Particulièrement les UVCB, les polymères et les substances servant à une multitude d'usages.

PARTIE F : LISTE DE LA DOCUMENTATION À L'APPUI DE LA MISE AU POINT DU PROJET DE CADRE INTÉGRÉ³

SimET

Catégorisation des substances inscrites sur la liste intérieure en fonction du plus fort risque d'exposition pour les humains (http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/categorisation_substances_exposition_humain.htm)

E. Doyle et H. Patterson. 2001. *Étude sur la fiabilité des données quantitatives de la LIS appliquées au classement par catégorie des substances figurant sur la liste*. Rapport préparé par la Section de l'évaluation de l'exposition, Division des substances existantes, Santé Canada.

Rapport de l'atelier d'étude des codes du secteur industriel et des codes d'utilisation fonctionnelle de la LIS à titre d'indicateurs des risques d'exposition humaine, 1^{er} atelier (experts du gouvernement), 30 mai 2000.

Rapport de l'atelier d'étude des codes du secteur industriel et des codes d'utilisation fonctionnelle de la LIS à titre d'indicateurs des risques d'exposition humaine, 2^e atelier (experts de l'industrie), 18 octobre 2002.

ComET

Health Canada Hosts Meeting to Invite Submission of Information for the Complex Exposure Tool (ComET) (<http://www.tera.org/peer/Exposure/ExposureWelcome.htm>)

Invitation à fournir des renseignements sur les substances examinées dans le cadre de l'établissement des priorités pour les éléments liés à la santé de la catégorisation de la liste intérieure de substances visées par la LCPE (1999) (<http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/renseignements.htm>)

Réunion pour obtenir les commentaires des pairs / solliciter des présentations d'information pour l'outil complexe d'évaluation de l'exposition (ComET) (http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/tera_reunion.htm)

Report on the ComET Peer Input Meeting, November 8, 2004. Toxicology Excellence for Risk Assessment (décembre 2005).

SimHaz

Criteria for National/International Assessments Used in the Simple Hazard Tool for Prioritization of Substances on the Domestic Substances List. Division des substances existantes, Santé Canada (janvier 2005).

Identification and Review of Toxicity Classification Systems. GlobalTox International Consultants Inc. (mai 2002).

³ Information disponible à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/exsd-dse> ou documentation non publiée disponible sur demande à : ExSD@hc-sc.gc.ca.

Identification of International and National Agencies' Lists of Substances That Are Considered To Be Toxicologically Inert, to Be of Low Concern or to Not Require Hazard or Risk Assessment. AMEC Earth and Environmental (mars 2004).

Identification of Lists of Substances Considered to be Toxicologically Inert and of Low Concern. GlobalTox International Consultants Inc. (mars 2004).

Safe Substances: Existing Lists, Criteria, Rationale and Use. Rapport préparé par M.E. Starodub et J. Orr, Human Health and Environmental Toxicology (mars 2004).

ComHaz

Categorization of Substances on the Domestic Substances List (DSL) for Inherent Toxicity to Humans: Analysis of the Approach and Criteria for Categorization. TNO BIBRA International Ltd. (mars 2002).

Documentation of Cutpoints used for Initial Categorization of Organic Substances for Inherent Toxicity to Humans under Health Canada's Domestic Substances List. Toxicology Excellence for Risk Assessment (octobre 2004).

Final Report on "Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Computer-Based Models for the Prediction of Toxicity". Parts 1 and 2. Rapport préparé par M. Cronin, Liverpool John Moores University (avril 2002).

Peer Consultation on Genotoxicity for Categorization of "Inherent toxicity" to Humans under CEPA '99. Rapport d'atelier préparé par l'International Life Sciences Institute, Risk Science Institute, pour la Division des substances existantes, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada (décembre 2002).

Search Strategy for the Identification of Toxicological Data Relevant for Categorization on the Basis of Health Hazard. Division des substances existantes, Santé Canada (mars 2005)

Liste maximale provisoire

Liste « maximale » provisoire de substances jugées prioritaires par Santé Canada aux fins de l'évaluation préalable prévue dans le cadre de la LCPE (1999) (http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/liste_maximale.htm).

Évaluation préalable

Ébauche des évaluations préalables de Santé Canada (http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/evaluation_prealable.htm)

Évaluation préalable des substances existantes (http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/evaluation_prealable_sub.htm)

Rapports des réunions d'information des intervenants

Health-Related Components of Categorization of the Domestic Substances List, Information Session, Holiday Inn Hotel, Toronto, Ontario, Session Report (22 novembre 2004).

Report on the Existing Substances Division, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Information Briefing, Delta Toronto Airport West, Toronto, Ontario (8 mars 2004)

Autres renseignements sur le programme

Division des substances existantes (<http://www.hc-sc.gc.ca/exsd-dse>)

ANNEXE I. Listes supplémentaires dont l'inclusion dans l'outil simple de détermination du risque pour la santé a été envisagée

En plus des listes de classification d'autres organismes qui ont été incluses dans l'outil simple de détermination du risque pour la santé (SimHaz), un certain nombre de listes d'autres organismes ont aussi été envisagées, mais non incluses dans l'outil. Un grand nombre de ces listes n'étaient pas complètes et ne visaient que les utilisations particulières d'une substance plutôt que le risque posé par celle-ci. Certaines listes étaient simplement extraites de listes préparées par des tiers et ne comportaient pas d'évaluation initiale des données pertinentes. Enfin, dans de nombreux cas, les critères utilisés pour l'établissement de ces listes n'étaient pas bien documentés.

Les listes qui n'ont pas été incluses dans les composantes « risque élevé » et « risque faible » de l'outil SimHaz sont présentées aux tableaux AI-1 et AI-2, respectivement; nous y précisons également les raisons pour lesquelles elles ne convenaient pas.

Tableau AI-1. Listes non incluses dans l'outil SimHaz – risque élevé

Organisme	Description	Raisons de la non-inclusion	Référence
Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)	Critères établis dans le contexte de l'harmonisation à l'échelle mondiale des évaluations du risque pour la toxicité chimique. Compilation des ensembles de données de dépistage (EDD) et rapports d'évaluation initiale des EDD.	Aucune liste de substances classifiées selon les critères requis.	Organisation de coopération et de développement économiques. 2003. <i>Description of OECD Work on Investigation of High Production Volume Chemicals. Manual for Investigation of HPV Chemicals</i> , Direction de l'environnement. http://www.oecd.org/document/21/0,2340,fr_2649_34379_1939669_1_1_1_1_00.html (consulté en juillet 2004)
Environmental Protection Agency de la Californie (CalEPA)	Liste de la « Proposition 65 » : liste des substances chimiques considérées par l'État de la Californie comme cancérigènes ou toxiques pour la reproduction. Substances réglementées par la <i>Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986</i> .	Liste secondaire.	California EPA Proposition 65. 2004. <i>The Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986</i> . Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/prop65/prop65_list/Newlist.html (consulté en juin 2004)
Association canadienne du droit de l'environnement et Pollution Probe	Liste canadienne des substances pouvant menacer la santé des enfants, fondée sur les listes de Scorecard des substances reconnues et présumées toxiques, préparées par l'Environmental Defence Fund.	Liste secondaire.	Association canadienne du droit de l'environnement et Pollution Probe. 2004. <i>Toxic Substances: Focus on Children. Developing a Canadian List of Substances of Concern to Children's Health</i> . Environmental Defence Fund. <i>Scorecard – Health Effects</i> . http://www.scorecard.org/health-effects/ (consulté en juin 2004).
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada	Listes des produits de formulation de pesticides. Liste 1 (produits de formulation préoccupants sur le plan toxicologique) et liste 2 (produits de formulation potentiellement toxiques à tester en grande priorité).	La liste 1 est davantage une liste secondaire et peut aussi contenir des substances énumérées uniquement pour des considérations d'ordre écologique. La liste 2 signale les	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada. 2004. <i>Programme sur les produits de formulation. Directive d'homologation DIR2004-01</i> . Ottawa (Ontario). http://www.pmr-arla.gc.ca/francais/pdf/dir/dir2004-01-f.pdf

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Organisme	Description	Raisons de la non-inclusion	Référence
		produits de formulation à tester en grande priorité soit à cause de leurs similitudes structurelles avec les produits de formulation de la liste 1, soit à cause de l'existence de données qui portent à croire à l'existence d'une certaine toxicité (aucune évaluation du poids de la preuve).	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada. 2004. <i>Liste des produits de formulation de l'ARLA. Note réglementaire REG2004-01</i> . Ottawa (Ontario). http://www.pmr-arla.gc.ca/francais/pdf/reg/reg2004-01-f.pdf (consulté en février 2004)

Tableau AI-2. Listes non incluses dans l'outil SimHaz – risque faible

Organisme et nom de la liste	Types de substance sur la liste	Base de la liste (danger/risque/utilisation/autre)	Raisons de la non-inclusion	Référence
Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) Compendium des spécifications sur les additifs alimentaires (bases de données sur les aromatisants et les additifs alimentaires)	Additifs alimentaires, aromatisants et préparations enzymatiques – gamme de types de substance.	Lorsque c'est possible, la dose journalière admissible (DJA) est établie. Certaines évaluations sont fondées sur le risque ou l'exposition.	La liste peut comprendre l'évaluation de l'exposition ou les limites d'utilisation des substances.	JECFA. <i>Specifications for Food Additives and Flavouring Agents</i> . http://jecfa.ilsa.org/index.htm (consulté en février 2004)
Organisation mondiale de la santé (OMS) Classification des pesticides selon le risque recommandée par l'OMS, tableau 5	Matières actives pesticides de qualité technique – surtout organiques.	Risque extrême (certaines exceptions).	Principalement basée sur un seul paramètre de risque pour la santé.	OMS. <i>Recommended Classification of Pesticides by Hazard</i> . Programme international sur la sécurité des substances chimiques. http://www.who.int/pcs/docs/Classif_Pestic_2000-02.pdf (consulté en février 2004)
Commission européenne (CE) (Autorité européenne de sécurité des aliments) Liste des substances aromatisantes	Principalement des additifs alimentaires (organiques et mélanges)	Évaluation du risque basée sur l'exposition aux aliments.	Profil d'utilisation examiné (aliments).	Autorité européenne de sécurité de aliments, Commission européenne. <i>List of Flavouring Substances</i> . http://europa.eu.int/com/m/food/food/chemicalsafety/flavouring/index_en.htm (consulté en février 2004) http://europa.eu.int/com/m/food/food/chemicalsafety/flavouring/list_en.htm (consulté en

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Organisme et nom de la liste	Types de substance sur la liste	Base de la liste (danger/risque/ utilisation/autre)	Raisons de la non-inclusion	Référence
				avril 2005) Substances assujetties au Règlement de la CE n° 1565/2000.
Communauté économique européenne (CEE) Listes des produits vétérinaires de la CEE qui ne sont pas visés par les règlements de la CE	Excipients (organiques, mélanges); produits alimentaires (organiques, mélanges) et substances d'origine naturelle de composition chimique inconnue (organiques, mélanges, etc.).	Fondée sur des substances qui ne sont pas visées par le Règlement (CEE) n° 2377/90 régissant les résidus de médicaments vétérinaires définis comme étant des « substances pharmacologiquement actives, qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans des denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré ».	L'usage vétérinaire est le déterminant initial pour la liste.	Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. <i>Substances considered as not falling within the scope of Council Regulation (EEC) N° 2377/90 (Revision 5 – May 2003).</i> http://pharmacos.eudra.org/F2/mrl/conspdf/mrl_outofscope_r5_20030527.pdf (consulté en février 2004) Substances visées par le Règlement de la CEE n° 2377/90
CE Liste des colorants alimentaires, édulcorants et autres additifs autorisés	Surtout des additifs alimentaires, des colorants alimentaires et des édulcorants, y compris des composés organiques et des mélanges.	La CE voulait établir une liste des additifs alimentaires, des colorants et des substances autorisés à l'exclusion de tous les autres. Cette liste a été établie à la suite de l'évaluation des substances employées dans ou sur les denrées alimentaires dans la Communauté européenne.	Profil d'utilisation examiné (aliments).	CE, Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs. <i>List of permitted food colours, sweeteners, and other food additives.</i> http://europa.eu.int/com/m/food/food/chemicalsafety/flavouring/index_en.htm (consulté en février 2004) http://europa.eu.int/lex/en/consleg/pdf/1995/en_1995L0002_do_001.pdf (consulté en avril 2005) Substances réglementées par l'article premier, paragraphe 2, de la directive 89/107/CEE
ARLA, Santé Canada Listes de produits de formulation – Liste 4B : Produits de formulation très peu préoccupants dans des conditions	Organiques, inorganiques, sels, UVCB, polymères.	Fondée sur le risque.	Profil d'utilisation examiné.	ARLA, Santé Canada. <i>Liste de produits de formulation de Santé Canada.</i> http://www.pmr-arla.gc.ca/francais/pdf/dir/dir2004-01-f.pdf (consulté en février

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Organisme et nom de la liste	Types de substance sur la liste	Base de la liste (danger/risque/ utilisation/autre)	Raisons de la non-inclusion	Référence
précises d'utilisation				2004)
Santé Canada (Direction des produits de santé naturels) Liste des ingrédients non médicinaux	En général, les composés figurant sur la liste sont considérés comme étant des composés organiques et des mélanges de composés organiques. Les types de composés peuvent comprendre : les remèdes à base de plantes médicinales, les remèdes homéopathiques, les vitamines, les minéraux, les médicaments traditionnels, les probiotiques, les acides aminés et les acides gras essentiels.	Liste établie afin de fournir aux Canadiens et aux Canadiennes ainsi qu'aux autres parties intéressées des renseignements sur les types d'ingrédients non médicinaux (par opposition aux ingrédients médicinaux) utilisés dans les produits de santé qui leur sont offerts.	Liste fondée sur l'utilisation en tant qu'ingrédients non médicinaux et non sur l'évaluation des risques.	Santé Canada, Direction des produits de santé naturels, Direction générale des produits de santé et des aliments. <i>Liste des ingrédients non médicinaux acceptables.</i> http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/nhpd-dpsn/nmi_list10_f.html (consulté en février 2004)
Santé Canada Liste des additifs alimentaires autorisés au Canada	Composés organiques et inorganiques, y compris les mélanges.	Fondée sur le risque et la concentration dans les aliments.	Profil d'utilisation examiné (aliments).	Santé Canada, Division de l'évaluation du danger des produits chimiques pour la santé, Bureau d'innocuité des produits chimiques, Section des additifs et des contaminants. <i>Liste des additifs alimentaires autorisés au Canada.</i>
Santé Canada (ARLA) Programme des pesticides à risque réduit	Biopesticides naturels et synthétiques.	Les facteurs utilisés susceptibles de contribuer largement à l'attribution du statut de produit à risque réduit comprennent : les effets sur la santé humaine, la très faible toxicité pour les mammifères, la toxicité généralement inférieure à celle des produits de remplacement (10-100 fois).	Risque réduit, mais pas nécessairement risque faible.	Santé Canada, ARLA. <i>Initiative de l'ARLA concernant les pesticides à risque réduit.</i> Directive d'homologation DIR 2002-02. http://www.pmra-arla.gc.ca/francais/pdf/dir/dir2002-02-f.pdf (consulté en février 2004)
Santé Canada (Bureau d'innocuité des produits chimiques) Liste SURE (Sécurité universelle reconnue) (liste non officielle)	Additifs alimentaires (p. ex. composés organiques, composés inorganiques et UVCB).	Fondée sur l'utilisation en tant qu'additif alimentaire. Critères d'inclusion sur la liste : 1) additif alimentaire dont l'utilisation est approuvée au Canada; 2) attribution d'une DJA non limitée (NL) ou non précisée (NP)	Restreinte par les niveaux d'utilisation des bonnes pratiques de fabrication. La plupart des substances ont une DJA NP. Seule l'exposition orale est examinée.	Communication personnelle avec le Bureau d'innocuité des produits chimiques de Santé Canada

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Organisme et nom de la liste	Types de substance sur la liste	Base de la liste (danger/risque/ utilisation/autre)	Raisons de la non-inclusion	Référence
		par le JECFA; 3) Les toxicologues du Bureau d'innocuité des produits chimiques sont en accord avec les DJA NL ou NP établies par le JECFA.		
New Zealand Food Safety Authority (NZFSA) Registre des produits généralement reconnus inoffensifs (GRAS) pour les composés nutritionnels oraux	Composés nutritionnels oraux pour les produits agricoles et les médicaments vétérinaires	Fondée sur le risque : « Pour qu'une substance figure dans ces registres, il doit être établi qu'elle est inoffensive lorsqu'elle est utilisée de façon appropriée, dans une gamme de différents produits. La substance ne doit pas présenter un risque potentiel pour la santé des animaux ou la salubrité des aliments ni être une source d'organismes indésirables. »	Les utilisations vétérinaire ou agricole sont les déterminants initiaux pour l'inscription sur la liste.	New Zealand Food Safety Authority. 2002. <i>ACVM Information Requirements for Classification of Substances Generally Regarded as Safe (GRAS)</i> . Agricultural Compounds and Veterinary Medicines Group, Ministry of Agriculture and Food. Agricultural Compounds and Veterinary Medicines Group (ACVM). 2000. <i>Classification of Substances as Generally Recognised as Safe (GRAS)</i> . New Zealand Food Safety Authority (NZFSA),
NZFSA Registre pour les composés végétaux GRAS	Composés végétaux utilisés dans les médicaments pour usage agricole ou vétérinaire.			
NZFSA Registre pour les médicaments vétérinaires GRAS	Tous les médicaments vétérinaires (ne comprennent pas les composés nutritionnels oraux).			
National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) Programme préliminaire des polymères synthétiques peu préoccupants de l'Australie	La liste actuelle comprend des réactifs à partir desquels les polymères peuvent être synthétisés (comprendra d'autres substances).	En cours, mais comprendra généralement des produits chimiques posant un risque faible pour la santé et associés à une exposition faible ou contrôlée, ou des substances évaluées par d'autres compétences et satisfaisant aux exigences du NICNAS.	Le programme en est à la phase de conception et se concentrera sur les nouvelles substances.	National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2002. <i>Low Regulatory Concern Chemicals – A Background Paper</i> . http://www.nicnas.gov.au/australia/pdf/lrcc-background.pdf (consulté en février 2004)
Gouvernement du Japon Loi réglementant les substances chimiques du Japon, nouvelles substances, liste 3, substances posant un « risque faible » pour la santé	Gamme de nouvelles substances.	Critères (n'importe lequel de ceux qui suivent) : La substance est biodégradable (demande biochimique en oxygène de plus de 60 %); la substance est un polymère organique où certains groupes fonctionnels sont absents et elle contient	Utilisation des critères de P ou B et de critères de risques limités. De plus, l'accent est mis seulement sur les nouvelles substances.	Communication personnelle avec le Bureau de l'innocuité des substances chimiques, Service de l'innocuité des produits pharmaceutiques et des aliments, ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être du Japon.

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Organisme et nom de la liste	Types de substance sur la liste	Base de la liste (danger/risque/utilisation/autre)	Raisons de la non-inclusion	Référence
		moins de 1 % de monomères ou d'oligomères ayant un poids moléculaire de 1000 ou moins; la substance est P mais non B et n'est pas hautement mutagène; la substance est P mais non B et la DSEO répétée est de 25 mg/kg p.c./jour ou plus sans effet toxique grave.		
<p>Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis</p> <p>Tout ce qui est ajouté aux aliments aux États-Unis, liste des ingrédients inactifs</p>	<p>Mélanges de produits, composés organiques et produits dérivés des aliments. La FDA décrit la liste comme « contenant des substances ajoutées aux aliments et des produits alimentaires qui comprennent des substances réglementées par la FDA en tant qu'additifs directs, directs "secondaires", et colorants, et généralement reconnus inoffensifs (GRAS) et des substances approuvées au préalable ».</p>	<p>L'ajout à la liste est fondé sur l'utilisation. Certaines substances ont fait l'objet d'une évaluation du risque, d'autres non.</p>	<p>Profil d'utilisation précis examiné.</p>	<p>Center for Food Safety and Applied Nutrition, U.S. Food and Drug Administration (US FDA). <i>Everything Added to Food in the United States</i>. http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/eafus.html (consulté en février 2004)</p> <p>Substances réglementées par la U.S. <i>Federal Foods and Drugs Act</i>; 21CFR</p>
<p>Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis</p> <p>Listes d'autres ingrédients (inertes) dans les pesticides : Liste 4B – autres ingrédients sur lesquels l'EPA possède suffisamment de renseignements pour conclure que le profil actuel d'utilisation dans les produits pesticides n'aura pas d'effet nocifs sur la santé publique ou l'environnement.</p>	<p>Substances organiques, substances inorganiques, sels, UVCB, polymères.</p>	<p>Fondée sur les risques. En élaborant la liste 4B, l'EPA a non seulement évalué la toxicité de la substance chimique, mais a aussi tenu compte des expositions éventuelles.</p>	<p>Profil d'utilisation précis examiné.</p>	<p>Office of Pesticide Programs, US EPA. <i>Inert (other) Pesticide Ingredients in Pesticide Products – Categorized List of Inert (other) Pesticide Ingredients</i>. http://www.epa.gov/opp/rd001/inerts/lists.html (consulté en février 2004)</p>
<p>EPA des États-Unis</p> <p>Pesticides biochimiques homologués</p>	<p>Substances organiques, substances inorganiques et mélanges</p>	<p>Pour qu'une substance soit classée en tant que biopesticide biochimique, il doit être</p>	<p>Bien qu'une substance puisse avoir un mode d'action non toxique sur le ravageur cible, on ne</p>	<p>US EPA. <i>What are Biopesticides?</i> http://www.epa.gov/pesticides/biopesticides/wh</p>

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Organisme et nom de la liste	Types de substance sur la liste	Base de la liste (danger/risque/ utilisation/autre)	Raisons de la non-inclusion	Référence
		<p>établi qu'elle est d'origine naturelle (ou qu'elle a une structure ou une fonction semblable à une substance chimique naturelle) et que son mode d'action n'est pas toxique.</p> <p>Aussi examinés : les effets éventuels sur les organismes non ciblés, la persistance dans l'environnement, les taux et la fréquence d'application et l'efficacité du produit.</p>	<p>peut tenir pour acquis que la substance n'est pas toxique pour les organismes non ciblés.</p>	<p>atarebiopesticides.htm (consulté en février 2004)</p> <p>The Biochemical Classification Committee and the Classification of Biochemical Active Ingredients</p> <p>http://ir4.rutgers.edu/RWP/RJones-Bio%20C1%20Com.htm (consulté en février 2004)</p> <p>http://www.biobased.com/member/memberdocuments/EPA%20Biopesticide%20Classification%20Process.htm (consulté en février 2004)</p>
<p>FDA des États-Unis. Guide des ingrédients inactifs</p>	<p>La liste comprend surtout des additifs alimentaires et des ingrédients inactifs utilisés dans les produits pharmaceutiques formulés (c.-à-d., des composés organiques et des mélanges de composés).</p>	<p>Fondée sur le risque. Pour la plupart des substances figurant sur la liste, on a indiqué des plages d'utilisation acceptables pour les diverses voies d'administration des médicaments.</p>	<p>Profil d'utilisation précis examiné.</p> <p>La FDA des États-Unis donne une mise en garde indiquant que ces ingrédients inactifs peuvent être considérés comme actifs dans des circonstances différentes.</p>	<p>Division of Drug Information Resources, US FDA. <i>Inactive Ingredient Guide</i>.</p> <p>http://www.fda.gov/cder/drug/ijg/default.htm (consulté en février 2004)</p>
<p>EPA des États-Unis Liste des substances généralement reconnues inoffensives (GRAS)</p>	<p>Additifs alimentaires, surtout des mélanges.</p>	<p>Risque (exposition ou profil d'utilisation pris en compte).</p>	<p>Profil d'utilisation précis examiné.</p>	<p>Center for Food Safety and Applied Nutrition, US FDA. <i>Summary of All GRAS Notices</i>.</p> <p>http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-gras.html (consulté en février 2004)</p> <p>Déterminations aux termes de la U.S. <i>Federal Foods and Drugs Act</i>; 62 FR 18938</p>
<p>FDA des États-Unis Médicaments en vente libre</p>	<p>Ingrédients actifs en vente libre</p>	<p>Certaines substances de cette liste sont classées dans la catégorie I : conditions sous lesquelles les ingrédients en vente libre sont généralement reconnus comme étant sûrs et efficaces et ne faisant pas l'objet d'un faux étiquetage.</p>	<p>Profil d'utilisation précis examiné.</p>	<p>Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration. 2003. <i>OTC Drug Review Ingredient Report</i>.</p> <p>http://www.fda.gov/cder/Offices/OTC/industry.htm (consulté en mars 2004)</p>

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Organisme et nom de la liste	Types de substance sur la liste	Base de la liste (danger/risque/ utilisation/autre)	Raisons de la non-inclusion	Référence
FDA des États-Unis Colorants approuvés pour utilisation dans les cosmétiques.	Composés organiques, inorganiques et métallo-organiques.	Fondée sur le risque.	Profil d'utilisation précis examiné.	Center for Food Safety and Applied Nutrition, US FDA. <i>Summary of Color Additives Listed for Use in Foods, Drugs, Medical Devices and Cosmetics.</i> http://www.cfsan.fda.gov/~dms/col-toc.html (consulté en février 2004) Substances réglementées par la U.S. <i>Federal Foods and Drugs Act</i> , Title 21
Flavor and Extracts Manufacturing Association (FEMA) Liste des substances généralement reconnues inoffensives (GRAS)	Surtout des substances organiques.	La FEMA évalue l'exposition, la pharmacocinétique et les renseignements toxicologiques pour les substances et les examine afin de déterminer si la classification GRAS est appropriée, selon une approche fondée sur le poids de la preuve.	Profil d'utilisation précis examiné.	Smith, R.L. et coll., 2003. « GRAS Flavoring Substances 21: The 21 st publication by the Expert Panel of the Flavoring and Extract Manufacturers Association on recent progress in the consideration of flavoring ingredients generally recognized as safe under the Food Additives Amendment ». <i>Food Technol</i> 57(5): 46-59. http://www.ift.org/publications/docshop/ft_shop/05-03/05_03_pdfs/05-03-gras21.pdf (consulté en avril 2005)
Herb Research Foundation Herbes médicinales généralement reconnues inoffensives (GRAS)	Extraits, arômes, huiles, oléorésines, assaisonnements et épices.	On n'a pu trouver de précisions concernant les fondements et l'historique de la liste.		Herb Research Foundation. <i>Module 19: Botanicals Generally Recognized as Safe.</i> http://www.ars-grin.gov/duke/syllabus/gras.htm (consulté en janvier 2004)
Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association Examen des ingrédients des cosmétiques	Divers.	Évaluation du risque.	Pas nécessairement faible risque. Ces substances ont été évaluées (80 % ont été approuvées pour utilisation dans les cosmétiques, avec des restrictions pour certaines substances).	Cosmetic Toiletry and Fragrance Association. http://www.ctfa.org/ (consulté en mars 2004) Cosmetic Ingredient Review http://www.cir-safety.org/ (consulté en mars 2004)

ANNEXE II. OUTIL COMPLEXE DE DÉTERMINATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ (COMHAZ)

1.0 Objectif

Dans l'outil complexe de détermination du risque pour la santé (ComHaz), les renseignements relevés dans différentes sources au sujet de divers types d'effets sur la santé sont étudiés de manière hiérarchique. La première étape d'utilisation de cet outil est décrite ici, étant donné qu'elle constitue la base à partir de laquelle on a considéré qu'une partie des substances persistantes (P) et/ou bioaccumulatives (B) présentant le plus fort risque d'exposition (PFoRE) ou un risque d'exposition intermédiaire (REI) n'étaient pas dangereuses. Ces substances ont donc été incluses dans le groupe de celles peu susceptibles de demeurer prioritaires aux fins d'une évaluation préalable après 2006. La deuxième étape, soit l'examen préliminaire du poids de la preuve pour les éléments qualitatifs, est décrite en termes plus généraux dans le contexte, notamment, de ses principes, étant donné que cette étape fait actuellement l'objet d'un examen par des pairs et qu'elle sera appliquée principalement pour déterminer efficacement les priorités au cours de l'étape d'évaluation préalable. En outre, on tiendra compte de la relation exposition-réponse dans le cas des paramètres déterminants pour faciliter cette dernière étape.

Au cours de la mise au point de cet outil, on a tenté d'obtenir un juste équilibre entre le parachèvement du processus de priorisation d'un grand nombre de substances dans le temps prescrit et la nécessité de procéder d'une façon qui soit scientifiquement crédible, valable, transparente et de nature à protéger la santé. On a tiré parti au maximum des évaluations et études des données disponibles faites par d'autres organismes ou agences de façon à réduire au minimum les ressources et le temps qui doivent être consacrés à des examens primaires d'études originales. Pour que l'évaluation soit scientifiquement crédible et valable, on s'est efforcé de trouver des données pertinentes et d'utiliser des données empiriques dans la mesure du possible. On a recours à des prévisions concernant la toxicité obtenues à partir de modèles uniquement lorsque les données ne sont pas disponibles ou qu'elles sont inadéquates pour un paramètre donné, et les résultats de la modélisation sont pondérés en fonction du degré d'incertitude associé au modèle. Cet outil est conçu pour être transparent, mais son application exige une expertise technique et un jugement scientifique professionnel sûr.

2.0 Examen hiérarchique de plusieurs paramètres liés à la santé

L'outil ComHaz couvre une gamme de paramètres toxicologiques évalués étape par étape et comprend des critères propres à chaque paramètre. Les paramètres ont été choisis en fonction de leur impact possible sur la santé publique, de même que de l'existence vraisemblable de données pertinentes. Les paramètres indiqués ci-après sont considérés dans l'ordre décroissant de leur importance [voir la figure 9, intitulée « Ordre hiérarchique des paramètres de l'outil ComHaz » (partie C du présent document)] pour la priorisation des substances en vue de leur étude ultérieure. En plus de tenir compte des renseignements relatifs à ces paramètres toxicologiques, l'outil ComHaz proposé se fonde également sur des valeurs réglementaires ou de référence [doses journalières admissibles (DJA), concentrations journalières (ou apports quotidiens) acceptables, concentrations et doses de référence, etc.] établies par d'autres organismes. Comme il est indiqué dans cette approche hiérarchique, ces valeurs sont étudiées après une évaluation des renseignements pertinents sur la cancérogénicité et la génotoxicité, car, en général, ces valeurs

sont établies pour des effets pour lesquels on estime qu'il existe un mode d'action associé à un seuil d'exposition responsable d'une induction.

Les paramètres étudiés dans le cadre de l'approche hiérarchique sont les suivants :

- cancérogénicité,
- génotoxicité,
- valeurs réglementaires/de référence,
- toxicité pour le développement,
- toxicité pour la reproduction,
- toxicité à long terme,
- toxicité à court terme,
- toxicité aiguë.

La section 5 définit les paramètres et décrit plus en détail d'autres éléments liés à ces paramètres.

Les renseignements disponibles sur ces effets sont examinés étape par étape, à commencer par la cancérogénicité. Lorsque les renseignements satisfont aux critères d'un paramètre, la substance est classée prioritaire en vue d'une étude ultérieure au cours des étapes subséquentes, lesquelles comprennent un examen initial du poids de la preuve dans le cas des paramètres qualitatifs et l'établissement de mesures de la relation exposition-réponse dans le cas d'effets critiques.

Lorsque les critères ne sont pas satisfaits ou qu'il n'y a pas assez de données pertinentes pour un paramètre particulier, on étudie les renseignements disponibles pour le paramètre suivant. Dans le cas de valeurs réglementaires ou de référence (fondées en général sur des études à long terme), de la toxicité à long terme, de la toxicité à court terme et de la toxicité aiguë, si les renseignements sont suffisants mais qu'ils ne satisfont pas aux critères, il n'est pas nécessaire de passer aux étapes subséquentes de l'approche hiérarchique. La substance peut être « exclue » pour l'instant de la liste de celles devant faire l'objet d'une étude ultérieure. Les substances peuvent être exclues à partir de valeurs réglementaires ou de référence parce que ces valeurs sont généralement basées sur des doses minimales ou sans effet dans le cas des effets critiques établis à partir d'évaluations poussées des données disponibles. Dans le cas des substances exclues à partir de valeurs de toxicité à long terme, de toxicité à court terme ou de toxicité aiguë, on se fonde sur le principe toxicologique selon lequel la quantité de substance requise pour induire des effets sur la santé diminue généralement à mesure qu'augmente la durée de l'exposition et que les effets plus critiques sont susceptibles d'être détectés dans le cadre d'études à long terme. Ainsi, lorsqu'une substance est jugée non préoccupante sur le plan de la toxicité à long terme (jugement établi à partir d'une comparaison des renseignements considérés comme suffisants et des critères quantitatifs de l'outil ComHaz), il est vraisemblable qu'elle ne soit pas préoccupante non plus dans le cas d'expositions à plus court terme.

Lorsqu'il est établi, à partir d'un paramètre donné, qu'une substance doit faire l'objet d'une étude ultérieure, il n'est pas nécessaire d'évaluer les renseignements relatifs à d'autres paramètres situés plus bas dans la hiérarchie à cette étape initiale. Cette approche permet la priorisation initiale d'un grand nombre de substances de manière efficace et efficiente. Bien qu'une substance puisse être jugée prioritaire en vue d'une étude ultérieure sans qu'il soit nécessaire d'évaluer les données disponibles pour chaque paramètre de la hiérarchie, les données relatives à tous les paramètres pertinents sont évaluées durant les étapes subséquentes. Lorsque les renseignements disponibles pour une substance donnée ne satisfont aux critères d'aucun des éléments figurant dans la hiérarchie, le présent outil permet de considérer en toute prudence que

cette substance est peu toxique, et elle est « exclue » pour l'instant, c'est-à-dire qu'elle n'a pas à faire l'objet d'une étude ultérieure. Toutefois, dans certains cas, les substances exclues peuvent être réexaminées ultérieurement, à la lumière de nouvelles données.

Selon la nature du paramètre, des critères qualitatifs et/ou quantitatifs sont proposés [voir le tableau 3, intitulé « Critères qualitatifs et quantitatifs des paramètres de l'outil ComHaz » (partie C du présent document)]. Des critères qualitatifs sont appliqués aux effets pour lesquels il existe une probabilité de risque pour la santé, peu importe la concentration ou la dose, c.-à-d. des effets pour lesquels le mode d'induction indique la possibilité qu'il n'y ait pas de seuil d'exposition. Aux fins de la priorisation, ces effets sont limités à la cancérogénicité et à la génotoxicité, mais il convient de souligner que l'étude du mode d'induction des effets associés à des substances individuelles déborde du cadre de cette étape de priorisation initiale basée sur le risque pour la santé.

Des critères quantitatifs sont appliqués aux paramètres pour lesquels le mode d'induction peut correspondre à un niveau d'exposition en regard duquel la probabilité de risque pour la santé est inexistante et pour lequel on dispose de mesures quantitatives de la relation exposition-réponse. Aux fins de la priorisation des substances au moyen de l'outil ComHaz, ces paramètres sont la toxicité pour la reproduction, la toxicité à long terme, la toxicité à court terme et la toxicité aiguë. Dans le cas de ces paramètres, les concentrations ou doses avec effet qui ont été déterminées à partir d'examen adéquats des données, d'études originales ou de résultats de modélisations sont comparées aux valeurs seuils spécifiques du paramètre, valeurs établies après étude des renseignements pertinents disponibles. De même, les valeurs réglementaires ou de référence établies par d'autres organismes internationaux ou nationaux sont comparées aux critères quantitatifs élaborés aux fins de la priorisation au moyen de l'outil ComHaz. Dans le cas de la toxicité pour le développement, des critères quantitatifs et qualitatifs sont proposés, selon la source d'information : des critères quantitatifs sont appliqués lorsque les concentrations ou doses avec effet sont relevées dans des rapports ou des études, tandis que des critères qualitatifs sont appliqués lorsque seules des prévisions qualitatives de la toxicité élaborées à partir de modèles sont disponibles.

En général, dans le cas des paramètres pour lesquels des critères quantitatifs ont été élaborés, la dose minimale avec effet l'emporte dans l'application de l'outil ComHaz. Par exemple, si la dose minimale sans effet (nocif) observé [DMSE(N)O] la plus basse ne satisfait pas aux critères, mais que la dose minimale avec effet observé [DME(N)O] la plus basse satisfait aux critères, la substance est jugée prioritaire en vue d'une étude ultérieure. Si seule une DMSE(N)O peut être tirée de la documentation disponible (c.-à-d. qu'il n'y a pas d'effets observés, peu importe le niveau d'exposition mesuré), on considère que les données disponibles ne satisfont pas aux critères de priorisation initiale en regard du paramètre en cause (à moins que des renseignements suffisants et facilement accessibles ne permettent de déterminer si la conception de l'étude en question était suffisamment sensible pour détecter des effets toxiques), et le paramètre suivant doit être examiné.

3.0 Examen hiérarchique des sources d'information

Diverses sources d'information toxicologique sont examinées pour déterminer si une substance satisfait aux critères propres à chaque paramètre proposé pour l'outil ComHaz. Ces sources sont également examinées de manière hiérarchique dans l'ordre décroissant du degré de confiance :

les évaluations pertinentes d'organismes internationaux et nationaux et les articles de synthèse sont consultés en premier lieu, suivis des études originales, des prévisions des modèles QSAR, des données sur les sous-structures chimiques préoccupantes et des données sur des analogues ou des substituts [voir la figure 10, intitulée « Ordre hiérarchique des sources d'information analysées au moyen de l'outil ComHaz » (partie C du présent document)]. On examine ces sources d'information dans l'ordre décroissant pour chaque paramètre de la hiérarchie de l'outil ComHaz⁴ avant d'examiner de la même manière les sources d'information ayant trait au paramètre suivant (à l'exception des valeurs réglementaires ou de référence, pour lesquelles seules les évaluations sont examinées). Chacune des sources d'information pour chaque paramètre est également examinée dans l'ordre chronologique, les plus récentes étant d'abord consultées, afin de maximiser l'efficacité de l'accès à des données inclusives de haute qualité. Par conséquent, pour chaque paramètre, on consulte d'abord les évaluations acceptables les plus récentes des données toxicologiques. La pertinence des données est évaluée en fonction de l'accessibilité, de l'intégralité, du niveau de détail, de la traçabilité des sources d'information citées, de même que de la nature et de l'étendue de l'examen par des pairs. À cette étape initiale, les conclusions de ces sources secondaires sont habituellement acceptées sans vérification des études primaires, à moins que cela ne soit jugé nécessaire (ce serait le cas, p. ex., si l'on observait des divergences entre les sources).

Lorsqu'il n'existe aucun article de synthèse, on examine brièvement les rapports originaux d'études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire ou d'études épidémiologiques. Dans la mesure du possible, on fait une recherche chronologique pour trouver les données toxicologiques les plus récentes et les études les plus susceptibles d'être bien conçues. Au cours de la priorisation, on ne tient habituellement pas compte de la gravité ou de l'importance toxicologique des effets observés, mais il peut être nécessaire de faire preuve de jugement scientifique professionnel dans l'interprétation des résultats des données tirées d'observations ou d'expériences. Seules les études épidémiologiques analytiques (c.-à-d. les études cas-témoin, les études de cohortes et les études cliniques), ou parfois des études épidémiologiques écologiques bien effectuées, sont examinées au cours de cette étape; les études de cas, les études de séries de cas et les études transversales deviennent pertinentes à une étape ultérieure, au moment de l'examen de données additionnelles. Il faut également faire preuve parfois de jugement scientifique professionnel dans l'examen des études épidémiologiques. En d'autres termes, l'étude doit faire état d'un lien établi entre la substance à l'étude et la manifestation d'un effet toxique plutôt que de simplement mentionner l'accroissement d'un effet dans le cadre d'une seule étude chez une population exposée à de nombreuses substances (y compris la substance à l'étude).

Lorsqu'il n'y a pas de données toxicologiques pertinentes, on utilise des modèles QSAR pour prédire la probabilité qu'une substance aura des effets nocifs sur la santé. Parmi les modèles QSAR disponibles sur le marché, ceux que l'on propose d'utiliser au cours de la première étape de l'application de l'outil ComHaz incluent actuellement les modèles statistiques TOPKAT et CASETOX pour la cancérogénicité, la génotoxicité, la toxicité pour le développement, la toxicité chronique et la toxicité aiguë. Les modèles envisagés pour la priorisation des substances de la LIS à l'aide de l'outil ComHaz ont fait l'objet d'une évaluation critique basée sur plusieurs critères, dont la possibilité de faire des prévisions concernant une large gamme de structures chimiques, la capacité de produire des prévisions quantitatives ou qualitatives au sujet des

⁴ Voir la figure 9, intitulée « Ordre hiérarchique des paramètres de l'outil ComHaz » (partie C du présent document).

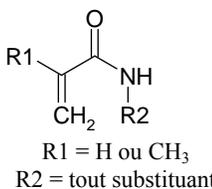
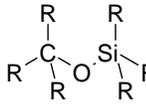
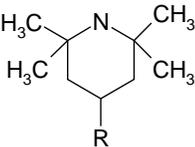
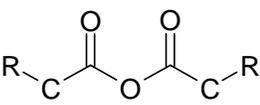
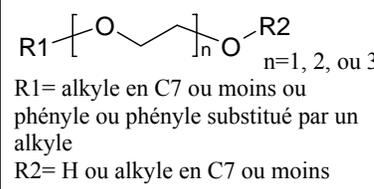
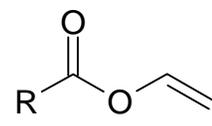
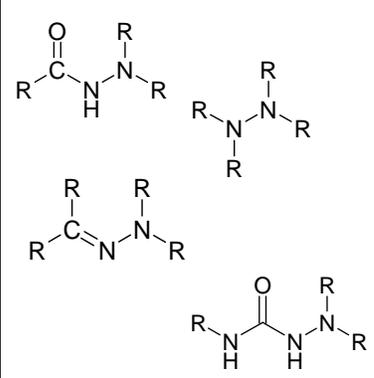
paramètres pertinents à la priorisation initiale des substances, la facilité d'utilisation et d'interprétation des résultats, les exigences informatiques, l'accessibilité de ces modèles, le niveau de soutien technique disponible et l'existence de mécanismes de « validation » interne des prévisions. Dans le but d'assurer l'uniformité d'application des modèles, on a émis des directives pour l'interprétation des prévisions des modèles dans le contexte des critères propres à chaque paramètre dans l'outil ComHaz. Toutefois, compte tenu des limites considérables liées aux quelques modèles QSAR qui permettent de caractériser les concentrations ou doses avec effet nocif pour la santé humaine, les décisions relatives à l'« exclusion » de certaines substances aux fins d'une étude ultérieure, prises à partir de paramètres de l'outil ComHaz pour lesquels les critères sont d'ordre quantitatif, ne sont pas basées uniquement sur les résultats des modèles (Q)SAR. En effet, les modèles QSAR sont le plus utiles au cours de l'étude qualitative préliminaire du poids de la preuve menée ultérieurement en ce qui concerne la cancérogénicité/génotoxicité ou la priorisation des substances aux fins d'une étude ultérieure, à partir de critères quantitatifs. On envisage l'utilisation d'un plus grand nombre de modèles analytiques et métaboliques au cours de la deuxième étape de l'étude du poids de la preuve prévue dans l'outil ComHaz en ce qui a trait à la cancérogénicité/génotoxicité et, peut-être, pour les estimations de la relation exposition-réponse en vue de déterminer les effets critiques.

Dans les cas où les évaluations ou articles de synthèse d'autres organismes, les études primaires ou les prévisions des modèles QSAR ne renferment pas suffisamment de renseignements pour permettre d'en arriver à une conclusion relative à la priorisation initiale d'une substance à partir des paramètres toxicologiques compris dans le plan hiérarchique proposé (comprenant les valeurs de référence établies par d'autres organismes), on étudie les substances pour déterminer si elles renferment des structures chimiques ou des sous-fragments structuraux qui ont été corrélées à la toxicité, par comparaison à d'autres sources d'information. Ces sources incluent des modèles SAR non quantitatifs (p. ex. des systèmes experts automatisés comme DEREK), des listes de structures chimiques préoccupantes établies par d'autres organismes (à l'exclusion de celles figurant dans DEREK) (voir le tableau AII-1) et l'extrapolation de renseignements toxicologiques relatifs à des analogues ou à des substituts obtenus à l'aide des bases de données pertinentes ou de moteurs de recherche automatisés sur les structures et les sous-structures (p. ex. Accord, Leadscope). Les substances contenant des structures préoccupantes associées à des paramètres considérés comme pertinents dans l'approche hiérarchique décrite précédemment, ou les substances pour lesquelles des analogues ou des substituts appropriés ont été associés à des effets toxiques sont jugées prioritaires aux fins d'une étude ultérieure. Bien que l'on ne consulte ces sources d'information que lorsque les résultats des prévisions des modèles QSAR sont insuffisants, cela ne suppose pas que l'on accorde un degré de confiance plus élevé aux prévisions des modèles QSAR qu'aux structures chimiques préoccupantes, aux systèmes experts automatisés ou aux extrapolations à partir d'analogues. Bon nombre des principes qui font intrinsèquement partie de ces sources d'information font également partie des modèles QSAR commerciaux. Toutefois, la facilité d'utilisation et de validation des prévisions des modèles QSAR commerciaux et la gamme de paramètres (dont certains font l'objet de prévisions quantitatives) utilisés par ces systèmes facilitent leur intégration directe dans la hiérarchie des paramètres de l'outil ComHaz et permettent d'évaluer plus efficacement un grand nombre de substances.

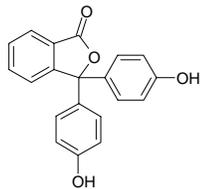
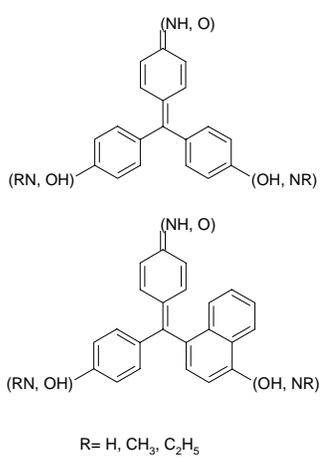
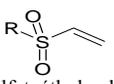
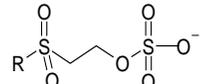
L'étude de ces sources d'information à partir de paramètres classés de manière hiérarchique permet de maximiser l'efficacité et d'optimiser la protection de la santé (contrairement, p. ex., à l'étude de toutes les données empiriques relatives à tous les paramètres avant de prédire la

probabilité d'un effet au moyen des modèles QSAR). Cette manière de procéder permet de détecter efficacement les effets les plus graves qui peuvent être associés à l'exposition à une substance donnée.

Tableau AII-1. Structures chimiques préoccupantes

Catégorie ^a	Structure	Description	Paramètre pouvant être associé à la structure ^b
Acrylamides	 <p>R1 = H ou CH₃ R2 = tout substituant</p>	Toute substance chimique possédant la structure indiquée.	Cancérogénicité, mutagénicité, toxicité pour la reproduction, toxicité pour le développement, neurotoxicité.
Alkoxysilanes		Toute structure contenant un ou plusieurs des groupements réactifs indiqués.	Toxicité pulmonaire.
Amines bloquées			Immunotoxicité, toxicité générale (sang, foie, tube digestif) toxicité pour la reproduction.
Anhydrides, acides carboxyliques		Toute structure contenant un ou plusieurs groupements anhydride ou acide carboxylique.	Toxicité pour le développement, toxicité pour la reproduction, sensibilisation des voies respiratoires.
Éthers de l'éthylèneglycol	 <p>n=1, 2, ou 3 R1= alkyle en C7 ou moins ou phényle ou phényle substitué par un alkyle R2= H ou alkyle en C7 ou moins</p>	Structure indiquée.	Toxicité pour la reproduction, toxicité pour le développement, toxicité générale (sang, rein, foie), immunotoxicité, dépression du système nerveux central.
Esters vinyliques		Ester d'acide carboxylique avec au moins un groupement vinyle (CH ₂ =CH-) rattaché à un groupement acide organique (RCOO-).	Cancérogénicité, mutagénicité, toxicité pour la reproduction, neurotoxicité.
Hydrazines et composés apparentés		Toute structure contenant un ou plusieurs des groupements indiqués.	Cancérogénicité, toxicité générale (sang, rein, foie), dépression du système nerveux central.

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Catégorie ^a	Structure	Description	Paramètre pouvant être associé à la structure ^b
Phénolphtaléine		Toute substance chimique contenant la structure de la phénolphtaléine.	Cancérogénicité.
Pigments triarylméthane		Dérivés du triphénylméthane ou du diphénylnaphtylméthane. Les groupements amine (primaire, secondaire ou tertiaire) ou hydroxyle doivent être présents en position <i>para</i> par rapport au carbone du méthane sur le cycle aromatique.	Cancérogénicité, toxicité pour le développement, toxicité pour la reproduction.
Vinylsulfones	vinylsulfone  groupement sulfatoéthyl-sulfonyle 	Toute structure contenant un groupement vinylsulfone ou sulfatoéthyl-sulfonyle (précurseurs habituels des vinylsulfones).	Cancérogénicité, mutagénicité.

^a Source : US EPA, 2002, <http://www.epa.gov/oppt/newchems/cat02.htm> (dernière révision : octobre 2002) (consulté le 22 mai 2003). Les structures présentées au tableau AII-1 excluent celles mentionnées par les modèles SAR disponibles (p. ex. DEREK) comme étant associées à des effets liés aux paramètres de la hiérarchie de l'outil ComHaz.

^b Seuls les paramètres pertinents pour l'outil ComHaz sont pris en compte.

3.1 Stratégie de recherche

Une stratégie de recherche détaillée⁵ a été mise au point pour relever efficacement les données toxicologiques pertinentes à la priorisation initiale des substances de la LIS à l'aide de l'outil ComHaz. On commence par lancer une recherche sur les sites Internet pertinents et dans les bases de données en ligne pour déterminer si un autre organisme international ou national a publié une évaluation de la substance visée ou un article de synthèse à son sujet. Si l'évaluation ou l'article de synthèse est jugé acceptable, les recherches subséquentes dans les publications et les bases de données sont limitées aux dates ultérieures à la date de collecte des données pour la préparation de l'évaluation ou de l'article de synthèse, ou si cette date n'est pas précisée, à un an avant la date de publication. En l'absence d'évaluation ou d'article de synthèse, ou lorsqu'il faut étayer les données obtenues, on effectue une recherche approfondie dans diverses bases de

⁵ Référence présentée dans la partie F du présent document.

données comme TOXNET (National Library of Medicine), TSCATS et IUCLID. Lorsque c'est possible, on recherche de préférence des articles de synthèse ou des données toxicologiques plus récents pour trouver les études les plus susceptibles d'être bien conçues.

3.2 Considérations ayant trait à des groupes de substances spécifiques

3.2.1 Acides, bases et sels organiques et inorganiques

Les approches mises au point pour l'application de l'outil ComHaz aux acides, bases et sels organiques ou inorganiques reposent sur la solubilité (ou l'insolubilité) de la substance en question. Aux fins de l'application de l'outil ComHaz, un acide, une base ou un sel organique ou inorganique est considéré soluble si sa solubilité prévue ou mesurée est ≥ 1 mg/L. La solubilité peut aussi être évaluée de manière qualitative d'après des données empiriques, des calculs thermodynamiques et la modélisation mathématique, complétés par un jugement scientifique professionnel.

Lorsque l'on applique l'outil ComHaz, on suppose que les acides, bases et sels solubles peuvent exister non seulement sous forme de substances intactes, mais aussi sous d'autres formes. Par exemple, un sel soluble peut être intact, être ionisé à 100 % ou exister sous sa forme acide ou basique correspondante. Lorsque cela est possible et indiqué, les diverses formes des acides, bases et sels solubles peuvent être groupées de manière à mieux tirer parti des données disponibles sur toutes les substances du groupe avant que l'on ne détermine si une substance quelconque du groupe satisfait aux critères propres à un paramètre de l'outil ComHaz. Ainsi, lorsque les renseignements sont insuffisants pour permettre de tirer des conclusions pour un paramètre donné de la hiérarchie de l'outil ComHaz concernant un acide, une base ou un sel soluble, on peut examiner les données et les prévisions des modèles QSAR associées aux autres formes de la substance. En outre, lorsque l'on procède à une extrapolation de données sur une autre forme d'un acide, d'une base ou d'un sel, on peut aussi tenir compte des décisions précédentes, fondées sur l'application des outils SimHaz ou ComHaz, visant à prioriser cette forme ou à l'exclure et à ne prendre aucune autre mesure à son égard.

En ce qui concerne les acides, bases et sels insolubles, ceux-ci sont examinés de la même manière que les substances organiques simples au moyen de l'outil ComHaz. Cependant, si les données concernant la substance sont inadéquates ou si les prévisions des modèles requièrent des approches applicables à des analogues ou à des substituts, la préférence est alors accordée aux extrapolations fondées sur les données concernant des analogues ou des substituts non solubles.

Il faut aussi user de jugement scientifique professionnel pour déterminer s'il convient de tirer des conclusions pour un paramètre donné de l'outil ComHaz à l'égard d'un acide, d'une base ou d'un sel en se fondant sur une extrapolation à partir de données concernant une autre forme de la substance, des substituts ou des analogues de celle-ci.

3.2.2 Mélanges

Lorsque l'outil ComHaz est appliqué à un mélange et qu'il n'y a pas de données pertinentes concernant le mélange dans son ensemble pour un paramètre donné de la hiérarchie, on peut examiner séparément les constituants du mélange de la même manière que l'on examine les autres formes d'un acide, d'une base ou d'un sel soluble (voir ci-dessus). En outre, comme dans le cas des autres formes d'un acide, d'une base ou d'un sel soluble, on peut tenir compte de

décisions antérieures quant à la priorisation du constituant d'un mélange en vue d'une étude ultérieure ou à son exclusion à partir de l'application des outils SimHaz ou ComHaz lorsque l'on applique l'outil ComHaz au mélange dans son ensemble.

Comme on l'a souligné précédemment, l'application de l'outil ComHaz comporte la comparaison des renseignements sur une série de paramètres toxicologiques associés à la santé humaine à des critères propres à chaque paramètre, lesquels peuvent être qualitatifs (p. ex. cancérogénicité/génotoxicité) ou quantitatifs (p. ex. toxicité provenant de doses répétées). Dans le cas des paramètres à critères qualitatifs, les données seront étudiées si possible, au cours des étapes initiales suivantes de l'évaluation préalable, dans le cadre de l'examen préliminaire du poids de la preuve. Cet examen a pour objectif de mieux cerner les priorités aux fins d'une étude ultérieure, et ce, sans occasionner une trop lourde charge de travail, car il convient mieux aux étapes subséquentes de l'évaluation préalable et de l'évaluation approfondie.

4.0 Examen préliminaire du poids de la preuve

La deuxième étape de l'application de l'outil ComHaz comprend l'examen préliminaire du poids de la preuve pour les éléments qualitatifs. Cet examen permet principalement de déterminer efficacement les priorités au cours de l'étape d'évaluation préalable. Il est décrit ici en termes plus généraux dans le contexte, notamment, de ses principes.

Les trois sources de données utilisées dans le cadre de cet examen préliminaire du poids de la preuve sont des données empiriques et des prévisions provenant des modèles QSAR et SAR (voir la figure AII-1). À l'heure actuelle, cet élément est axé sur la cancérogénicité/génotoxicité, principalement parce que le degré de confiance dans les résultats des modèles (Q)SAR pour ces paramètres est très élevé à cause des ensembles d'apprentissage nombreux et diversifiés de ces modèles, de la possibilité d'associer des paramètres apparentés et de la pertinence de certains essais en regard de modes d'action donnés.

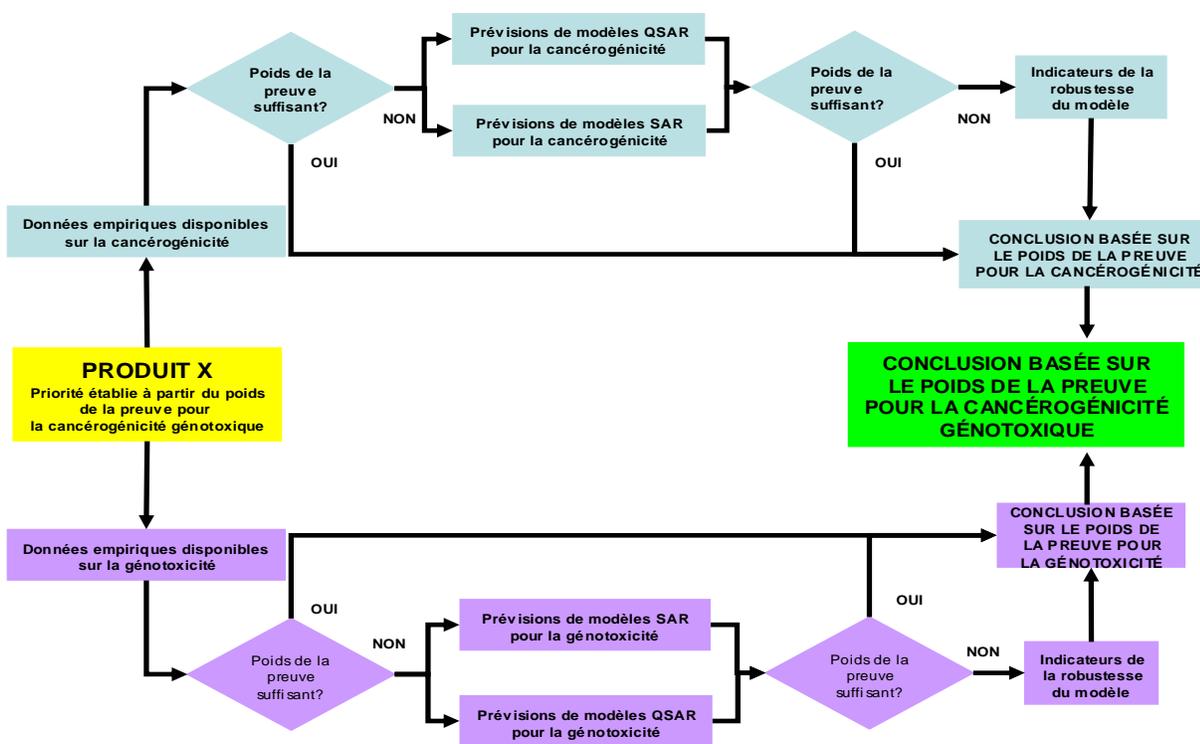


Figure AII-1. Approche du poids de la preuve de l’outil ComHaz

Les déterminations basées sur l’examen préliminaire du poids de la preuve se fondent sur la comparaison des données empiriques positives et négatives disponibles et des prévisions positives et négatives des modèles QSAR et SAR, les données ayant préséance sur les prévisions. Les études individuelles ne sont pas évaluées de façon critique à cette étape préliminaire; la pertinence des résultats est plutôt liée à la cohérence des données et/ou des résultats des modèles. À l’heure actuelle, les résultats des études individuelles de cancérogénicité et de génotoxicité et les prévisions individuelles des modèles (Q)SAR sont pondérés principalement à partir du pouvoir de prévision des essais biologiques pertinents ou sous-jacents. Lorsque le poids de la preuve provenant des données est équivoque, on utilise les résultats des modèles (Q)SAR. Lorsque les résultats de ces dernières sources de données sont incohérents ou équivoques, on propose d’utiliser les simples mesures de la robustesse des modèles (p. ex. tailles relatives des ensembles d’apprentissage, nombre de substances actives et inactives dans les ensembles d’apprentissage, nombre et type de substances dans les ensembles d’apprentissage semblables aux substances modélisées, etc.).

5.0 Description détaillée des paramètres utilisés dans l’outil ComHaz

L’élaboration des critères pour chaque paramètre de l’outil hiérarchique complexe proposé pour la priorisation initiale des substances de la LIS à partir du risque pour la santé a exigé l’établissement de définitions opérationnelles ou de limites ayant trait aux effets ou aux

renseignements qui seraient considérés pertinents pour chaque paramètre. Ces aspects sont décrits ci-après, de même que les autres questions ayant trait spécifiquement à l'interprétation des renseignements pour chaque paramètre qui vont au-delà des considérations plus générales.

5.1 Cancérogénicité

La cancérogénicité est le premier paramètre toxicologique pris en compte dans l'outil ComHaz proposé. On étudie les articles de synthèse existants et, au besoin, les résultats originaux de tout essai biologique ou de toute étude épidémiologique à long terme sur la cancérogénicité pour déterminer s'il y a une preuve positive de cancérogénicité. On entend par preuve positive une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'une tumeur spécifique et une relation exposition-réponse observée. Lorsqu'une telle preuve positive existe, la substance est jugée prioritaire aux fins d'une étude ultérieure. Les conclusions des auteurs des études sont généralement acceptées (p. ex. si les auteurs concluent que les tumeurs observées chez un rongeur exposé ne sont pas liées à la substance à laquelle l'animal a été exposé, ces tumeurs ne sont pas considérées comme une preuve positive de cancérogénicité). À cette étape initiale, le poids de la preuve de la cancérogénicité n'est pas soumis à une évaluation approfondie, et la qualité de l'étude n'est pas évaluée non plus.

En ce qui concerne les études sur des animaux de laboratoire, la préférence est accordée à celles où les voies d'exposition sont pertinentes pour l'exposition humaine dans l'environnement en général (c.-à-d. voie orale, inhalation et contact cutané). En l'absence de telles études, les études dans lesquelles les voies d'exposition sont moins pertinentes (p. ex. voie intrapéritonéale ou injection intraveineuse) peuvent être examinées aux fins de la priorisation, sauf dans les cas où les tumeurs ne sont observées qu'au point d'injection. Les études dans lesquelles on examine la capacité d'une substance chimique de promouvoir l'apparition de tumeurs, ou encore les modes possibles d'induction de tumeurs ne sont pas considérées comme pertinentes à cette étape initiale.

Lorsqu'il n'existe aucune donnée empirique sur la cancérogénicité ou que les données disponibles sont inadéquates, on examine les résultats des modèles QSAR. Les modèles QSAR considérés comme applicables à ce paramètre sont les modèles de cancérogénicité chez les rongeurs élaborés pour les programmes TOPKAT et CASETOX (voir la figure AII-2). Une prévision valide d'une probabilité suffisamment élevée obtenue dans l'un ou l'autre de ces modèles est considérée comme satisfaisant aux critères qualitatifs du paramètre cancérogénicité à cette étape initiale.

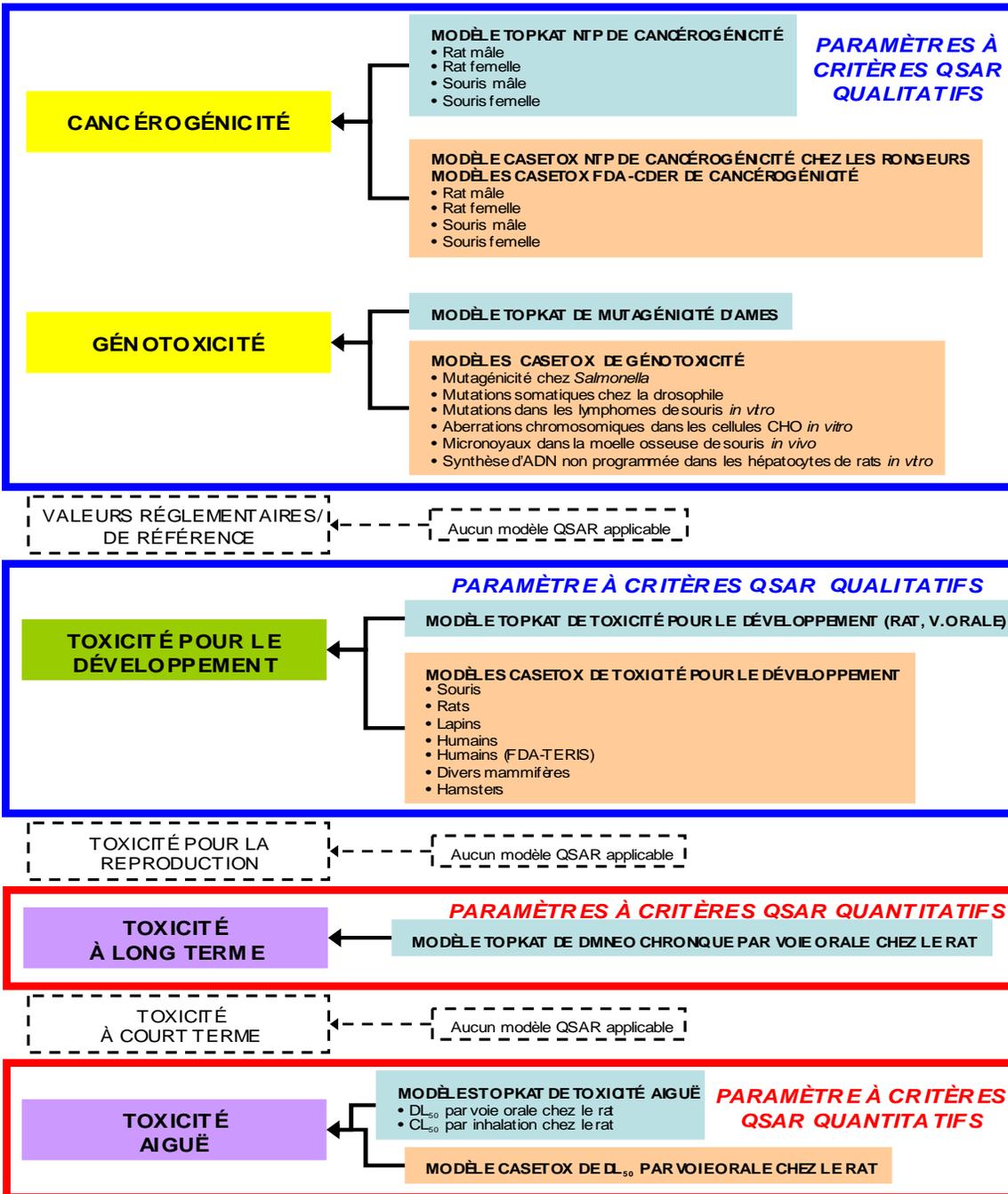


Figure AII-2. Modèles QSAR : hiérarchie de l'outil ComHaz

Si aucune preuve positive n'est relevée, on étudie les renseignements sur le paramètre suivant de la hiérarchie. Lorsqu'une preuve positive de cancérogénicité est relevée, cette preuve et celle sur la génotoxicité sont étudiées dans le cadre de l'examen préliminaire du poids de la preuve de cancérogénicité génotoxique dans une étape subséquente au début de l'évaluation préalable.

5.2 *Génotoxicité*

On examine les rapports de synthèse ou originaux primaires d'études pertinentes *in vivo* et/ou *in vitro* à la recherche de preuves positives de génotoxicité. Les résultats des études disponibles sont interprétés par l'application des critères indiqués au tableau AII-2. Il convient de noter que le tableau AII-2 ne renferme pas une liste complète de tous les types d'essais susceptibles de fournir des preuves de pouvoir génotoxique; cette liste sert plutôt à orienter l'interprétation des dommages génétiques mentionnés couramment dans la documentation qui sont considérés comme suffisants pour justifier une étude ultérieure de ce paramètre pour une substance donnée⁶. À cette étape initiale, les essais classés dans la catégorie des « essais indicateurs » (p. ex. analyses de l'échange de chromatides sœurs) ne sont pas considérés comme fournissant une preuve suffisante de génotoxicité pour la priorisation des substances en vue d'une étude plus poussée. La présence ou l'absence d'une activation métabolique exogène n'est pas prise en considération à cette étape non plus, et les résultats d'études *in vivo* ou *in vitro* que l'auteur ou les auteurs de l'article original ou de synthèse considèrent comme équivoques n'entrent pas en ligne de compte.

Tableau AII-2. Critères utilisés pour la priorisation des substances de la LIS à partir d'études de génotoxicité

Type d'essais		Exemples	Critères d'établissement de la priorité d'étude
Essais <i>in vivo</i> sur des mammifères	Mutagénicité pour les cellules germinales	Essai de mutation d'un locus spécifique Systèmes de mutation transgénique	Au moins un résultat positif dans un essai pertinent.
	Clastogénicité ou aneugénicité pour les cellules germinales	Essai de létalité dominante Essai de translocation héréditaire Aberrations chromosomiques dans les spermatocytes ou les spermatogonies Essai d'induction du micronoyau dans les spermatides (négatif ou positif) Cytogénétique des ovocytes Essai d'hybridation <i>in situ</i> en fluorescence (FISH) dans les spermatozoïdes Ségrégation anormale des chromosomes	
	Lésions ou réparations de l'ADN dans les cellules germinales	Adduits à l'ADN Synthèse d'ADN non programmée Essai de Comet Cassure de brins d'ADN	
	Mutagénicité pour les cellules somatiques	Essai de taches colorées sur le pelage de souris Systèmes de mutation transgénique Mutations au locus <i>Hprt</i> Mutations au locus <i>Dlb-1</i>	

⁶ Cette liste d'essais a été établie en partie après consultation de plusieurs experts en toxicologie génétique (dont un rapport est indiqué dans la partie F du présent document).

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

Type d'essais		Exemples	Critères d'établissement de la priorité d'étude
	Clastogénicité ou aneugénicité pour les cellules somatiques	Aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse ou le sang périphérique de rongeurs Micronoyaux (centromère négatif ou positif) dans la moelle osseuse, le sang périphérique ou le foie de rongeurs Aberrations chromosomiques dans les lymphocytes d'humains exposés Non-disjonction à l'aide du test FISH Micronoyaux (centromère négatif ou positif) dans les lymphocytes d'humains exposés.	
	Lésions ou réparations d'ADN de cellules somatiques	Adduits à l'ADN Synthèse d'ADN non programmée Essai de Comet Cassures de brins d'ADN	
Essais <i>in vivo</i> sur des non-mammifères	Mutagénicité	Essai de mutation létale récessive liée au sexe chez la drosophile Vérification de la présence de touffes de poils sur les ailes (<i>wing spot test</i>) chez la drosophile	Au moins un résultat positif dans une épreuve pertinente et aucune preuve négative suffisante dans des études <i>in vivo</i> chez des mammifères ^a
Essais <i>in vitro</i>	Mutagénicité	Essai sur des bactéries (<i>Salmonella typhimurium</i> ou <i>Escherichia coli</i>) Test du lymphome de souris Mutations au locus <i>Hprt</i> Mutations dans des cellules TK6 humaines	
	Clastogénicité ou aneugénicité	Aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains ou des cellules de rongeurs Micronoyaux (centromère négatif ou positif) dans des cellules d'humains ou de rongeurs Test du lymphome de souris (mutants à petite colonie) Non-disjonction à l'aide du test FISH dans des cellules d'humains ou de rongeurs	
	Lésions ou réparations de l'ADN	Adduits à l'ADN Synthèse d'ADN non programmée Essai de Comet Cassures de brins d'ADN	

^a Dans l'application de ces critères pour le paramètre de génotoxicité de l'outil ComHaz, une preuve négative suffisante dans des études *in vivo* sur des mammifères correspond à l'obtention de résultats négatifs dans deux essais *in vivo* différents ou plus dans deux tissus différents (p. ex. moelle osseuse et un autre tissu).

Lorsqu'il n'existe aucune donnée empirique sur la génotoxicité ou que les données disponibles sont inadéquates, on utilise les prévisions fournies par les modèles QSAR. Les modèles QSAR considérés comme applicables à ce paramètre incluent un certain nombre de modèles de génotoxicité élaborés pour les programmes TOPKAT et CASETOX (voir la figure AII-2). Une prévision valide d'une probabilité suffisamment élevée obtenue avec l'un ou l'autre de ces

modèles est considérée comme satisfaisant aux critères qualitatifs du paramètre de génotoxicité à cette étape initiale.

Si aucune preuve positive n'est relevée, on étudie les renseignements sur le paramètre suivant de la hiérarchie. Lorsqu'une preuve positive de génotoxicité est relevée, cette preuve et celle sur la cancérogénicité sont étudiées dans le cadre de l'examen préliminaire du poids de la preuve de cancérogénicité génotoxique dans une étape subséquente au début de l'évaluation préalable.

5.3 Valeurs réglementaires ou de référence

On tient compte des valeurs réglementaires ou de référence tirées d'évaluations ou d'articles de synthèse acceptables publiés par des organismes internationaux ou nationaux qui fournissent des directives à des fins de réglementation, de consultation ou de gestion du risque dans le cadre de cette étape du plan hiérarchique proposé. Ces valeurs comprennent les doses ou concentrations journalières (ou apports quotidiens) admissibles ou les doses ou concentrations de référence pour une exposition à long terme à partir d'effets non néoplasiques observés dans le cadre d'études épidémiologiques ou d'études sur des animaux de laboratoire. Les valeurs de référence ou les limites réglementaires établies pour une exposition à court terme (à cause du plus petit nombre de valeurs qui permettraient d'orienter l'élaboration de critères, de même que de l'absence de méthodes normalisées dans lesquelles elles sont établies par divers organismes) et celles élaborées pour l'exposition professionnelle ne sont pas considérées comme pertinentes à cette étape initiale de la priorisation des substances de la LIS. On compare les valeurs réglementaires ou de référence pertinentes les plus basses aux critères indiqués au tableau 3, intitulé « Critères qualitatifs et quantitatifs des paramètres de l'outil ComHaz » (partie C du présent document).

5.4 Toxicité pour le développement

Aux fins de l'étape initiale de l'étude au moyen de l'outil ComHaz, la toxicité pour le développement est définie comme étant l'induction d'effets chez l'organisme en développement, avant ou après la naissance. Les effets étudiés sont la mort, les malformations morphologiques, les néoplasies congénitales, la toxicité pour un organe, la réduction du poids corporel, l'altération de la croissance et la toxicité touchant les fonctions et le comportement ainsi que l'altération du développement mental et physique normal après la naissance jusques et y compris le développement pubertaire normal. Ces effets peuvent résulter d'une exposition de l'un ou l'autre des parents avant la conception ou de l'exposition de la progéniture *in utero* ou après la naissance jusqu'au moment de la maturation sexuelle. On ne tient généralement pas compte de la gravité ou de l'importance toxicologique des effets observés chez l'organisme en développement au cours de cette étape initiale de la priorisation. On ne tient habituellement pas compte non plus de la présence ou de l'absence de toxicité provenant de la mère lorsque l'on compare les concentrations ou doses avec effet toxique pour le développement aux critères indiqués au tableau 3, intitulé « Critères qualitatifs et quantitatifs des paramètres de l'outil ComHaz » (partie C du présent document). Cette manière de procéder est justifiée du fait que l'examen du mode d'induction des effets et, partant, du rôle de la toxicité provenant de la mère sont au-delà de la portée de cette première étape. Elle permet en outre de protéger la santé. Toutefois, lorsque les données sur les concentrations ou doses avec effet toxique pour le développement ne satisfont pas aux critères de ce paramètre ou que les données disponibles sur les effets sur le développement sont inadéquates, les concentrations ou doses avec effet relatives à la toxicité provenant de la mère, mentionnées dans des études sur la toxicité pour le développement,

peuvent être prises en compte dans une étape ultérieure de l'application de cet outil hiérarchique complexe (p. ex. toxicité à court terme), étant donné que ces études comportent habituellement une exposition à une substance pendant une courte période au cours de la gestation.

Lorsqu'il n'existe aucune donnée empirique sur la toxicité pour le développement ou que les données disponibles sont inadéquates, on utilise les modèles de prévision QSAR pour déterminer si la substance peut induire ou non une toxicité pour le développement. Les modèles QSAR considérés comme applicables à la toxicité pour le développement incluent un certain nombre de ceux élaborés pour les programmes TOPKAT et CASETOX (voir la figure AII-2). On considère qu'une prévision valable d'une probabilité suffisamment élevée obtenue à partir de l'un des modèles pertinents satisfait aux critères qualitatifs du paramètre de toxicité pour le développement, mais les prévisions négatives sont vérifiées à partir d'autres informations, compte tenu des limites considérables des modèles dans le cas de ce paramètre. Cette façon de procéder est également conforme à l'approche prudente visant la protection de la santé.

Si aucune preuve positive n'est relevée pour ce paramètre, on étudie les renseignements sur le paramètre suivant de la hiérarchie. Lorsqu'une preuve positive de toxicité pour le développement est relevée, cette preuve est étudiée au cours de l'examen préliminaire du poids de la preuve dans une étape subséquente.

5.5 Toxicité pour la reproduction

Dans le cadre de ce paramètre de l'outil ComHaz, la toxicité pour la reproduction comprend les effets morphologiques sur les organes reproducteurs ainsi que les effets sur la libido, le comportement sexuel, la gestation, la lactation, tous les aspects de la spermatogenèse, l'activité hormonale ou toute réaction physiologique influant sur la capacité de fécondation, les effets sur la fécondation même ou sur le développement de l'ovule fécondé jusques et y compris son implantation. Les effets peuvent résulter d'une exposition de l'un des parents avant l'accouplement ou durant la cohabitation. D'autres effets toxicologiques observés dans les études de la toxicité pour la reproduction sont pris en compte lors d'étapes ultérieures de l'approche hiérarchique (p. ex. toxicité à long terme et toxicité à court terme).

À ce stade-ci de l'étape initiale de priorisation des substances de la LIS à l'aide de l'outil ComHaz, on ne tient pas compte des résultats des essais de liaison *in vitro* sur les récepteurs des œstrogènes et des androgènes ni des essais sur l'activation de la transcription. Selon l'évaluation de l'Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods, il n'existe pas à l'heure actuelle de méthodes suffisamment normalisées et validées pour ces essais *in vitro*; on note également un manque d'uniformité des protocoles d'essai, lesquels ne sont pas assez détaillés ou normalisés (ICCVAM, 2003). Par conséquent, on ne tient pas compte des résultats des essais de liaison *in vitro* disponibles ni des modèles (Q)SAR en cours de mise au point pour établir la capacité estimative de liaison sur les récepteurs des œstrogènes et des androgènes à cette étape-ci de la priorisation initiale au moyen de l'outil ComHaz.

5.6 Toxicité à long terme

Aux fins de la priorisation initiale, les études de toxicité à long terme utilisées sont celles dans lesquelles des animaux de laboratoires sont exposés à une substance pendant une partie

importante de leur vie (p. ex. environ 90 jours ou plus chez les rongeurs⁷). Les effets observés dans les études à long terme et jugés pertinents peuvent comprendre les changements statistiquement significatifs au niveau de la survie, du poids corporel ou du poids des organes, les changements morphologiques ou histopathologiques, de même que les altérations des paramètres hématologiques, neurologiques, immunologiques ou biochimiques. Comme on l'a fait remarquer précédemment, on ne tient généralement pas compte du caractère nuisible ni de la gravité des effets sur le plan biologique durant l'étape initiale de priorisation. Toutefois, il peut être nécessaire de faire preuve de jugement scientifique professionnel dans certains cas lorsqu'il s'agit de déterminer si certains effets observés dans les études sont pertinents à l'application de l'outil ComHaz.

Si aucune donnée empirique sur la toxicité à long terme n'a été relevée ou que les données disponibles sont inadéquates, on utilise les prévisions de modèles QSAR. Le seul modèle QSAR jugé applicable pour la toxicité à long terme est le modèle TOPKAT de détermination de la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) chronique par voie orale chez le rat (voir la figure AII-2). On peut comparer une prévision valable d'une DMENO à partir de ce modèle aux critères quantitatifs du paramètre de toxicité à long terme⁸, mais il convient de vérifier les prévisions inférieures au critère quantitatif pertinent à partir d'autres renseignements, compte tenu des limites considérables des modèles pour ce paramètre, avant d'exclure la substance aux fins d'une étude ultérieure.

5.7 Toxicité à court terme

Les études de toxicité à court terme sont celles dans lesquelles des animaux de laboratoire sont exposés de façon répétée à une substance pendant plusieurs jours (p. ex. moins de 70 jours environ chez les rongeurs). Les effets observés dans les études à court terme et jugés pertinents sont les mêmes que ceux dont on tient compte dans le cas de la toxicité à long terme (c.-à-d. des changements statistiquement significatifs au niveau de la survie, du poids corporel ou du poids des organes, des changements morphologiques ou histopathologiques, de même que les altérations des paramètres hématologiques, neurologiques, immunologiques ou biochimiques). Encore là, on ne tient pas compte du caractère nuisible ni de la gravité des effets sur le plan biologique durant cette étape initiale de la priorisation, mais il peut être nécessaire de faire preuve de jugement scientifique professionnel dans certains cas.

5.8 Toxicité aiguë

La létalité est le seul effet aigu pour lequel des critères sont proposés durant l'étape initiale de priorisation des substances de la LIS à l'aide de l'outil ComHaz. La DL₅₀ la plus basse mesurée lors d'une exposition par voie orale ou cutanée ou la CL₅₀ la plus basse mesurée lors d'une exposition par inhalation est comparée aux valeurs indiquées au tableau 3, intitulé « Critères qualitatifs et quantitatifs des paramètres de l'outil ComHaz » (partie C du présent document). S'il n'existe aucune donnée sur la toxicité aiguë par les voies orale ou cutanée ou par inhalation,

⁷ Aux fins de la priorisation des substances de la LIS à partir du risque pour la santé, il n'y a pas de définitions absolues pour la durée des études à long et à court terme. Les valeurs présentées ici doivent être considérées comme approximatives; un jugement au cas par cas pourrait être nécessaire.

⁸ Voir le tableau 3, intitulé « Critères qualitatifs et quantitatifs des paramètres de l'outil ComHaz » (partie C du présent document).

on peut envisager d'utiliser les DL_{50} obtenues à partir d'études dans lesquelles des animaux de laboratoire ont été exposés par voie intrapéritonéale ou par injection intraveineuse; toutefois, les valeurs obtenues par les voies jugées plus pertinentes pour l'exposition humaine auront préséance sur celles obtenues lors d'études faisant appel à une administration par injection.

Si aucune donnée empirique obtenue dans le cadre d'essais biologiques de toxicité aiguë n'est relevée ou si les données disponibles sont inadéquates, on peut utiliser les prévisions fournies par des modèles QSAR. Les modèles QSAR pertinents sont le modèle TOPKAT de détermination de la DL_{50} par voie orale chez le rat et de détermination de la CL_{50} par inhalation chez le rat (voir la figure AII-2) et le modèle CASETOX de détermination de la DL_{50} par voie orale chez le rat. On peut comparer une prévision valable de la DL_{50} par voie orale ou de la CL_{50} par inhalation obtenue à partir de l'un ou l'autre des modèles pertinents au critère quantitatif du paramètre de toxicité aiguë [voir le tableau 3, intitulé « Critères qualitatifs et quantitatifs des paramètres de l'outil ComHaz » (partie C du présent document)], mais il convient de vérifier les prévisions inférieures au critère quantitatif pertinent à partir d'autres informations, compte tenu des limites considérables des modèles pour ce paramètre, avant d'exclure la substance de la liste de celles devant faire l'objet d'une étude ultérieure.

6.0 Ouvrages consultés

- Accelrys Inc. 2004. TOPKAT© version 6.2. Accelrys Inc., San Diego, CA.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). *Guidance for the Preparation of a Toxicological Profile*. Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Washington, DC.
- CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). 2004. *Programme de monographies sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*. Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France. <http://www-cie.iarc.fr> (dernière mise à jour : 11 novembre 2004).
- Davis, G.A., M. Swanson et S. Jones. 1994. *Comparative Evaluation of Chemical Ranking and Scoring Methodologies*. Center for Clean Products and Clean Technologies, University of Tennessee, Knoxville, TN (EPA Order No. 3N-3545-NAEX).
- ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods). 2003. *ICCVAM Evaluation of In Vitro Test Methods for Detecting Potential Endocrine Disruptors: Estrogen Receptor and Androgen Receptor Binding and Transcriptional Activation Assay*. Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, National Toxicology Program, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC (NIH Publication No. 03-4503).
- Koniecki, D., R. Newhook, G. Long, B. Conilh de Beysac et A. Socha. 1997. « Screening candidate substances for the second priority substances list under the Canadian Environmental Protection Act. Environ », *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* C15(1):41-59.
- Leadscope Inc. Leadscope© version 2.2. Columbus, OH.
- LHASA Ltd. 2004. DEREK for Windows© version 7.0.0. Department of Chemistry, University of Leeds, Leeds, Royaume-Uni.
- MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1990. *The Ontario Ministry of the Environment Scoring System. A Scoring System for Assessing Environmental Contaminants*. Direction des normes sur les polluants dangereux, ministère de l'Environnement de l'Ontario.
- Michigan Department of Natural Resources. 1987. *Michigan Critical Materials Register Criteria and Support document*. Surface Water Quality Division, Michigan Department of Natural Resources, Lansing, MI.
- Moorman, W.J., H.W. Ahlers, R.E. Chapin, G. P. Daston, P.M.D. Foster, R.J. Kavlock, J.S. Morawetz, T.M. Schnorr et S.M. Schrader. 2000. « Prioritization of NTP reproductive toxicants for field studies », *Reproductive Toxicology* 14: 293-301
- Multicase Inc. 2004. CASETOX© version 1.5. Multicase Inc. Beachwood, OH.
- Neimela, J. 1995. *Acute Toxicity Versus Route of Administration in Mice*. Document de travail. Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen, Danemark.
- OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques). 1998. *Harmonized Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances*. Document approuvé lors de la 28^e réunion conjointe du Comité sur les substances chimiques et le Groupe de travail sur les substances chimiques, tenue en novembre 1998.
- Pohl, H.R., C. Smith-Simon et H. Hicks. 1998. « Health effects classification and its role in the derivation of minimal risk levels: Developmental effects », *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 28:55-60.
- Santé Canada. 1994. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement. L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire*. Ministre des Approvisionnements et Services du Canada, Ottawa (n^o de cat. : En40-215/41F, ISBN 0-662-99878-2).
- Santé Canada. 1994. *Evaluator's Manual*. Section des substances nouvelles, Direction de l'hygiène du milieu, avec des contributions de D.F. Clapin, D. Kane, J. Sitwell, S. Savard, R.J. Hill et R. Bose. Section des substances

Cadre proposé pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances de la LIS

nouvelles, Division des substances environnementales, Bureau des dangers des produits chimiques, Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, Ottawa.

Santé Canada. 1995. *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada*. Documentation à l'appui. Partie I. Approches pour l'établissement des recommandations concernant l'eau potable. Annexe A. Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa.

Snyder, E.M., S.A. Snyder, J.P. Giesy, S.A. Blonde, G.K. Hurlburt, C.L. Summer, R.R. Mitchell et D.M. Bush. 2000. « SCRAM: A scoring and ranking system for persistent, bioaccumulative, and toxic substances for the North American Great Lakes », *Environmental Science & Pollution Research* 7:1-10.

Swanson, M.B., et A.C. Socha (dir.). 1997. *Chemical Ranking and Scoring: Guidelines for Relative Assessments of Chemicals*. Proceedings of the Pellston Workshop on Chemical Ranking and Scoring, 12-16 February 1995, Sandestin, FL. SETAC Press, Pensacola, FL.

Swanson, M.B., G.A. Davis, L.E. Kincaid, T.W. Schultz, J.E. Bartmess, S.L. Jones et E.L. George. 1997. « A Screening Method for Ranking and Scoring Chemicals by Potential Human Health and Environmental Impacts », *Environmental Toxicology and Chemistry* 16(2):372-383.

Tardiff, R.G., et J.V. Rodericks (dir.). 1987. *Toxic Substances and Human Risk: Principles of Data Interpretation*. Plenum Press, NY. 445 p.

Taskinen, H.K. 1995. « Nordic criteria for reproductive toxicity », *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 37(8):970-973.

US EPA (United States Environmental Protection Agency). 1986. *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*. Federal Register 51(185):33992-34003.

US EPA. 1999. *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*. NCEA -F-0644. Risk Assessment Forum, US EPA, Washington, DC (NCEA-F-0644).

US EPA. 2002. *TSCA New Chemicals Program (NCP) Chemical Categories*. Office of Pollution Prevention and Toxics, US EPA. Washington, DC.