



## Document sur l'approche scientifique

Évaluation préalable et priorisation des substances chimiques :  
Système automatisé de gestion des priorités de Santé Canada  
(SAGPrS)

Santé Canada

Août 2024

N° de cat. : En84-392/2024F-PDF  
ISBN : 978-0-660-72924-4

À moins d'avis contraire, il est interdit de reproduire le contenu de cette publication, en totalité ou en partie, à des fins de diffusion commerciale sans avoir obtenu au préalable la permission écrite de l'administrateur du droit d'auteur d'Environnement et Changement climatique Canada. Si vous souhaitez obtenir du gouvernement du Canada les droits de reproduction du contenu à des fins commerciales, veuillez demander l'affranchissement du droit d'auteur de la Couronne en communiquant avec :

Environnement et Changement climatique Canada  
Centre de renseignements à la population  
Édifice Place Vincent Massey  
351 boulevard Saint-Joseph  
Gatineau (Québec) K1A 0H3  
Téléphone : 819-938-3860  
Ligne sans frais : 1-800-668-6767 (au Canada seulement)  
Courriel : [enviroinfo@ec.gc.ca](mailto:enviroinfo@ec.gc.ca)

Photo page couverture : © Environnement et Changement climatique Canada

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre  
de l'Environnement et du Changement climatique, 2024

Also available in English

## Résumé

Le Système automatisé de gestion des priorités de Santé Canada (SAGPrS) a été conçu dans le but de recueillir, d'organiser et de traiter efficacement les données sur les substances chimiques et d'élargir les méthodes permettant de déterminer quelles substances sont prioritaires en vue de l'évaluation des risques dans le cadre de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE]. Le SAGPrS est un outil informatique qui intègre des données tirées de diverses sources et obtenues à l'aide de divers langages de script, et qui réalise des analyses sur de vastes ensembles de données. Le SAGPrS a été conçu pour automatiser 4 catégories de tâches séquentielles de priorisation :

- 1) la collecte de données sur les substances chimiques;
- 2) le comblement des lacunes dans les données et la modélisation prédictive;
- 3) l'évaluation des données probantes et l'établissement de cotes de confiance;
- 4) la priorisation des substances d'après leurs dangers et l'exposition à celles-ci.

Le présent document sur l'approche scientifique (DAS) décrit les principaux éléments du SAGPrS, notamment :

- les sources de données;
- la modélisation prédictive pour les substances chimiques pour lesquelles il existe peu de données;
- les dangers pour la santé humaine pris en compte et les critères permettant de déterminer s'il y a un indicateur de danger pour une substance;
- l'utilisation des profils d'emploi et des volumes de substance dans l'évaluation du poids de la preuve afin de déterminer le potentiel d'exposition;
- l'intégration des données sur les dangers et l'exposition en vue d'une priorisation fondée sur les risques;
- la validation du flux de travail par comparaison des décisions de priorisation pour les substances dont on connaît les dangers et l'exposition humaine;
- les résultats proposés pour les substances figurant sur la liste intérieure;
- les limites et les incertitudes liées à l'outil.

Le présent DAS montre que le SAGPrS est un outil robuste qui améliorera la priorisation des substances en vue des travaux d'évaluation dans le cadre de la LCPE, pour permettre de maintenir la protection de la santé de la population canadienne. L'automatisation de ces tâches contribuera à améliorer la transparence et l'exhaustivité de l'examen des données en permettant l'accès simultané à plus d'un million de documents contenus dans des bases de données organisées sur la toxicité et l'exposition, tout en accroissant l'efficacité et la reproductibilité de l'ensemble du processus. Le SAGPrS a été conçu de telle sorte que ses composantes soient suffisamment souples pour qu'on puisse les adapter à l'évolution de la science. Les développements futurs ne seront donc pas limités par les contraintes liées à un logiciel,

à un langage de script ou à une expertise individuelle. Les flux de décision pourront être affinés et élargis en fonction des nouvelles données obtenues. La mise en œuvre de l'approche du SAGPrS décrite dans le présent document aidera le gouvernement du Canada à répertorier plus efficacement les substances potentiellement dangereuses pour la santé humaine. Les résultats préliminaires du SAGPrS pour les substances figurant sur la liste intérieure sont présentés dans un document d'appui pour cette approche.

## Table des matières

Résumé.....	i
1 Introduction.....	1
1.1 Contexte.....	1
1.2 Aperçu général du SAGPrS.....	2
2 Modules du SAGPrS.....	5
2.1 Danger.....	5
2.2 Exposition.....	23
2.3 Intégration du danger et de l'exposition au processus décisionnel fondé sur les risques.....	34
3 Validation.....	35
4 Résultats du SAGPrS pour les substances figurant sur la LIS.....	38
4.1 Nouveaux domaines préoccupants pour la population canadienne en raison des modifications apportées à la <i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i> ....	40
4.2 Limitations et incertitudes.....	41
5 Travaux futurs.....	44
5.1 Collecte automatisée et classement de pertinence des études publiées dans la littérature scientifique ouverte.....	44
5.2 Regroupement des sources pour le comblement des lacunes dans les données et l'évaluation par groupes.....	45
5.3 Modélisation <i>in silico</i> .....	46
6 Conclusions.....	47
7 Références.....	49
8 Annexe.....	52
8.1 Liste des sources.....	52
8.2 Validation du SAGPrS.....	59
8.3 Résultats détaillés du SAGPrS.....	69

## Liste des figures

Figure 1-1. Intégration des ensembles de données et outils scientifiques émergents, qui font tous partie du processus global de l'EPER. ....	2
Figure 2-1. Processus séquentiel général de collecte et d'analyse des données sur les dangers des substances chimiques. ....	6
Figure 2-2. Matrice des cotes pour le nombre de produits .....	27
Figure 2-3. Matrice des cotes pour les fourchettes de tonnage.....	29
Figure 2-4. Matrice des cotes présence-absence .....	31
Figure 2-5. Matrice conceptuelle de priorisation.....	35
Figure 4-1 Matrice de priorisation pour les substances de la LIS.....	39
Figure 8-1. Matrice de confusion multiclassées pour les indicateurs NTP équivalents obtenus par l'EPER, par rapport à ceux obtenus avec le SAGPrS .....	65

## Liste des tableaux

Tableau 2-1. Sources des données de classification de la cancérogénicité.....	8
Tableau 2-2. Attribution des niveaux de confiance associés à la détermination de l'indicateur de danger pour la cancérogénicité. ....	10
Tableau 2-3. Modèles utilisés dans le SAGPrS pour l'examen préalable de la génotoxicité .....	12
Tableau 2-4. Attribution des niveaux de confiance associés à la détermination de l'indicateur de danger pour la génotoxicité .....	13
Tableau 2-5. Seuils d'effet utilisés pour la détermination des indicateurs de danger dans le SAGPrS.....	14
Tableau 2-6. Niveaux de confiance des indicateurs de toxicité à doses répétées .....	15
Tableau 2-7. Modèles utilisés pour l'examen préalable des PE .....	19
Tableau 2-8. Critères des niveaux de confiance pour l'examen préalable des PE.....	20
Tableau 2-9. Critères utilisés pour déterminer le niveau global de l'indicateur de danger d'une substance .....	22
Tableau 2-10. Exemple d'attribution d'une cote de danger globale pour la substance X .....	23
Tableau 2-11. Cote pour la substance X selon l'ensemble de règles pour les produits	28
Tableau 2-12. Calcul de la cote totale de l'indicateur d'exposition pour la substance X	33
Tableau 2-13. Seuils de priorisation de l'exposition .....	33
Tableau 4-1. Résultats globaux du SAGPrS indiquant le nombre de substances de la LIS par indicateur de danger .....	40
Tableau 8-1. Sources de données sur les dangers (la plupart de ces sources sont en anglais).....	52
Tableau 8-2. Sources de données et cotes de pertinence assignées pour l'ensemble de règles pour le nombre de produits.....	57
Tableau 8-3. Sources de données et cotes de pertinence assignées pour l'ensemble de règles pour les fourchettes de tonnage .....	57

Tableau 8-4. Sources de données et cotes de pertinence assignées pour l'ensemble de règles présence-absence .....	57
Tableau 8-5. Précision, rappel et mesure F1 pour chaque indicateur, ainsi que moyenne globale et moyenne pondérée, en supposant qu'un indicateur NTP équivalent dans l'EPER de 2019 correspond à un cas positif vrai. ....	66

## 1 Introduction

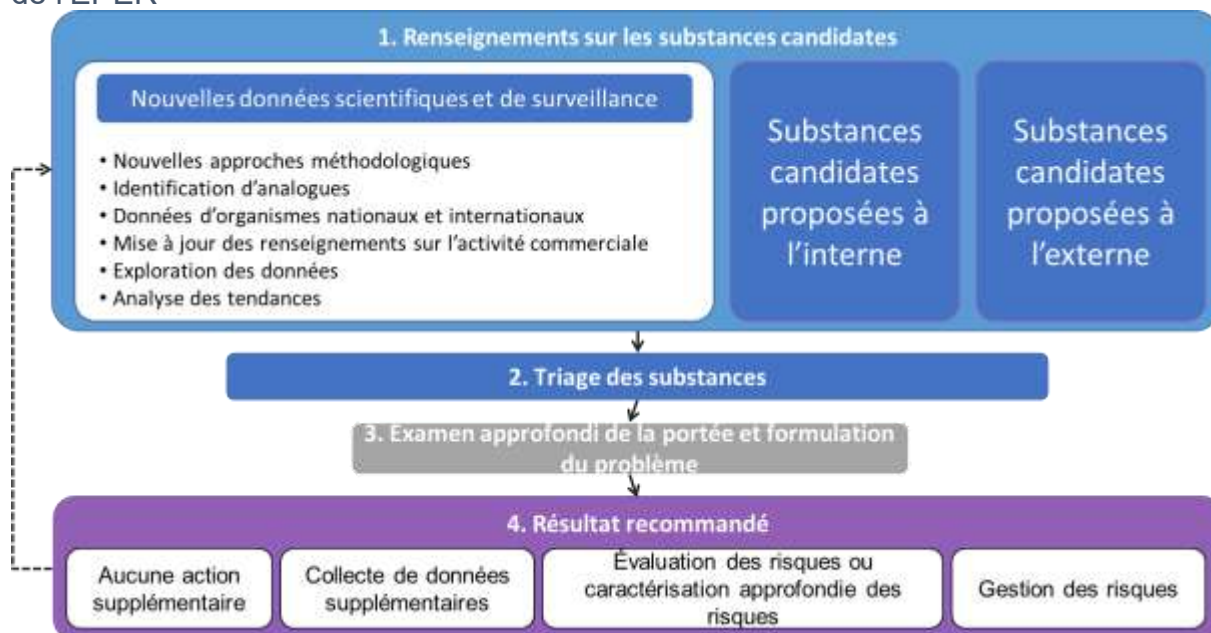
### 1.1 Contexte

L'approche d'Établissement des priorités d'évaluation des risques (EPER) pour les substances chimiques et les polymères a été publiée pour la première fois en 2014 (Environnement Canada, Santé Canada, 2014), car il était alors devenu nécessaire de prendre en compte les nouvelles connaissances scientifiques pour répertorier les substances susceptibles de nuire à l'environnement ou à la santé humaine. Cette approche, qui s'appuie sur une compilation et un examen manuels et systématiques de données provenant d'une grande variété de sources, permet au gouvernement du Canada de répertorier et de prioriser les substances chimiques devant être réévaluées périodiquement.

Le processus global de l'EPER comporte plusieurs étapes, présentées à la figure 1-1. La première étape consiste à recueillir des données sur les substances chimiques en vue de l'établissement des priorités. Cela comprend les substances candidates désignées à l'interne et à l'externe (par exemple dans les demandes présentées par le public ou les décisions prises ailleurs dans le monde), ainsi que la prise en compte des données scientifiques et de surveillance. Le Système automatisé de gestion des priorités de Santé Canada (SAGPrS) est un outil d'aide à la décision qui vise à intégrer aux données classiques les nouvelles connaissances scientifiques et les données de surveillance relatives aux substances chimiques, afin de faire progresser l'établissement des priorités en vue des travaux ultérieurs. C'est une occasion importante de moderniser et d'élargir la façon dont on traite les données afin de répertorier les substances pouvant être les plus préoccupantes pour la santé humaine. Il s'agit notamment d'améliorer les méthodes précédentes de collecte des données et des renseignements, et la façon de les examiner, de les prendre en compte, de les pondérer et de les comparer. De plus, cet outil progressif permet de regrouper les différentes données pour offrir une approche cohérente, robuste, transparente et reproductible permettant de prioriser les substances candidates, auxquelles on pourra également ajouter les substances proposées à l'interne ou à l'externe.



Figure 1-1. Le SAGPrS intègre des outils et des ensembles de données élaborés à partir de nouvelles connaissances scientifiques, qui font tous partie du processus global de l'EPER



**Description longue :** Cette figure illustre le processus global de l'EPER. À l'étape 1, les sources de données sur les substances candidates sont répertoriées en vue de l'établissement des priorités. Bien que les substances proposées à l'interne ou à l'externe constituent une source d'information sur les substances candidates, ce graphique montre plutôt les sources de nouvelles connaissances scientifiques et de données de surveillance, et la place qu'occupe le SAGPrS dans ce processus global. Les nouvelles connaissances scientifiques et les données de surveillance comprennent divers éléments, notamment les nouvelles approches méthodologiques, l'identification d'analogues, les données produites par des organismes au Canada et à l'étranger, des renseignements sur les activités commerciales, l'exploration des données, ainsi que l'analyse des tendances. Après la collecte des données et des renseignements au cours de la première étape, le processus passe à l'étape de triage des substances, puis à une troisième étape d'examen approfondi de la portée ou de formulation du problème. Enfin, la dernière étape consiste à formuler une recommandation résultant du processus de priorisation. On peut recommander d'obtenir plus de données, d'évaluer ou de caractériser davantage les risques, de prendre des mesures de gestion des risques, ou de ne prendre aucune action supplémentaire. Il est également possible de revenir à la première étape, notamment si d'autres données doivent être recueillies.]

Le présent document a été préparé par le personnel du Programme d'évaluation des risques en application de la LCPE de Santé Canada, et a fait l'objet d'un examen écrit externe par des pairs. Theresa Lopez, Jennifer Flippin et Joan Garey (TetraTech Inc.) ont formulé des commentaires sur les parties techniques concernant la santé humaine. Les commentaires reçus ont été pris en considération, mais le contenu final et le résultat du rapport demeurent la responsabilité de Santé Canada.

## 1.2 Aperçu général du SAGPrS

L'élaboration du SAGPrS repose sur 2 axes principaux. En premier lieu, il a été reconnu dans les cycles précédents de l'EPER visant à établir les priorités en matière de santé que la collecte, l'organisation et le traitement des données sur les substances chimiques constituaient un processus manuel exigeant beaucoup de travail. En

deuxième lieu, lors de la réunion du [Comité scientifique sur le Plan de gestion des substances chimiques de 2016](#) sur l'intégration des nouvelles approches méthodologiques (NAM) dans plusieurs aspects de l'évaluation des risques des produits chimiques, Santé Canada (SC) a sollicité des commentaires sur la modernisation des futurs cycles de priorisation afin d'inclure les 2 aspects suivants : 1) le recours à l'informatique pour atténuer l'aspect laborieux du processus et explorer la possibilité d'incorporer une approche permettant de classer les dangers, l'exposition et les risques; 2) l'intégration des NAM afin de mieux évaluer les substances chimiques pour lesquelles les sources habituelles de données sont lacunaires et d'exploiter les nouvelles connaissances scientifiques, les nouvelles technologies ainsi que méthodes d'analyse toxicologique sans essais sur les animaux. L'[utilisation des NAM](#) favorise le remplacement, la réduction ou l'amélioration des méthodes d'essai sur les vertébrés, tout en garantissant que les approches sans essais sur les animaux assurent une protection équivalente ou accrue de la santé de la population canadienne. Depuis la réunion de 2016, Santé Canada a entrepris un examen de l'approche d'EPER existante afin d'en relever les aspects perfectibles touchant l'exposition et les dangers pour la santé humaine. C'est pourquoi Santé Canada a élaboré le SAGPrS en vue de mettre en œuvre cette vision.

Le SAGPrS est un outil informatique intégré s'appuyant sur la [plateforme analytique KNIME](#). Le logiciel KNIME est un outil polyvalent pouvant intégrer des données provenant de différentes sources et obtenues avec différents langages de script (par exemple [Python](#) et [R](#)), et effectuer des analyses sur de grands ensembles de données. Le SAGPrS a été conçu pour automatiser 4 catégories de tâches séquentielles :

- 1) la collecte de données sur les substances chimiques;
- 2) le comblement des lacunes dans les données et la modélisation prédictive;
- 3) l'évaluation des données probantes et l'établissement de cotes de confiance;
- 4) la priorisation des substances en fonction des dangers et de l'exposition.

L'automatisation de ces tâches contribue à améliorer la transparence et l'exhaustivité de l'examen des données en permettant l'accès simultané à plus d'un million de documents contenus dans des bases de données organisées sur la toxicité et l'exposition, tout en accroissant l'efficacité et la reproductibilité de l'ensemble du processus. Le SAGPrS a été conçu de telle sorte qu'on puisse remplacer, ajouter ou supprimer des composantes en fonction de l'évolution de la science. Les développements futurs ne seront donc pas limités par les contraintes d'un logiciel, d'un langage de script ou d'une expertise individuelle. Les flux de décision pourront être affinés et élargis en fonction des nouvelles données obtenues.

### 1.2.1 Collecte des données sur les substances chimiques

Le SAGPrS consulte de nombreuses sources (décrites à la section 8.1) pour obtenir les données de toxicité et d'exposition propres aux différentes substances, ce qui permet aux utilisateurs de prendre en compte simultanément le type et la quantité de données

existantes pour chaque substance figurant sur la liste intérieure. À cette fin, diverses méthodes sont utilisées. On a notamment recours à la [Boîte à outils QSAR de l'Organisation de coopération et de développement économiques \(OCDE\)](#) et à la [Base de données internationale uniforme sur les substances chimiques \(IUCLID\)](#) de l'Agence européenne des produits chimiques (AEPC) pour les recherches dans les dossiers REACH (règlement européen sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des substances chimiques) au moyen d'une interface de programmation d'application (API). De plus, le système effectue des recherches dans les bases de données structurées de Santé Canada (à l'aide du système PostgreSQL6) et exécute des scripts conçus pour extraire des données sur le Web. Le SAGPrS incorpore également d'autres sources de données, notamment les résultats des NAM obtenus par le [programme ToxCast](#) de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis.

### 1.2.2 Comblement des lacunes dans les données et modélisation prédictive des dangers

Après la collecte des données, le SAGPrS relève les lacunes apparentes dans les données pour chaque substance figurant sur la liste intérieure et utilise diverses techniques novatrices de modélisation consensuelle ainsi que la lecture croisée rapide pour combler les lacunes dans les données en vue de la détermination des dangers. Cette tâche vise à garantir que la priorisation des substances chimiques ne repose pas seulement sur les données toxicologiques standard connues, qui sont souvent limitées pour l'ensemble diversifié de substances chimiques figurant sur la liste intérieure, mais aussi qu'elle tienne compte des données obtenues par des approches sans essai sur les animaux, telles que les modèles prédictifs et la lecture croisée, dans le cas des substances chimiques pour lesquelles il existe peu de données et qui devraient faire l'objet d'un examen approfondi.

### 1.2.3 Évaluation des données probantes et degrés de confiance à l'égard des indicateurs de danger et d'exposition

Une fois les données recueillies et les lacunes comblées, le SAGPrS applique des critères uniformes fondés sur des règles pour déterminer, substance par substance, les indicateurs de danger et d'exposition, et réconcilie toute différence entre les données de danger obtenues par des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in vivo*. Des règles de décision sont également utilisées pour déterminer le degré de confiance à l'égard des données relevées. Nous traitons en détail de cette notion pour chaque indicateur respectif (voir la section 2.1.1). L'application de ces critères permet de recenser les substances pour lesquelles les indicateurs de potentiel de danger et d'exposition sont les plus fiables et de mieux comprendre les préoccupations émergentes relevées par d'autres méthodes employées dans l'approche. La possibilité d'affiner et de réviser les règles afin de cerner des indicateurs précis offre une souplesse accrue permettant de répertorier les substances en cause dans certaines situations, par exemple dans le cas des populations vulnérables, ainsi que les classes de substances chimiques préoccupantes

(par exemple les perturbateurs endocriniens), qui doivent être prises en compte en raison des récentes modifications apportées à la LCPE (voir la section 4 pour plus de détails).

#### 1.2.4 Établissement des priorités en fonction des dangers et de l'exposition

S'appuyant sur les données relevées selon les méthodes susmentionnées et les degrés de confiance connexes, le SAGPrS applique des critères pour trier les substances selon leur potentiel de danger et d'exposition et les classer en niveaux de priorité généraux.

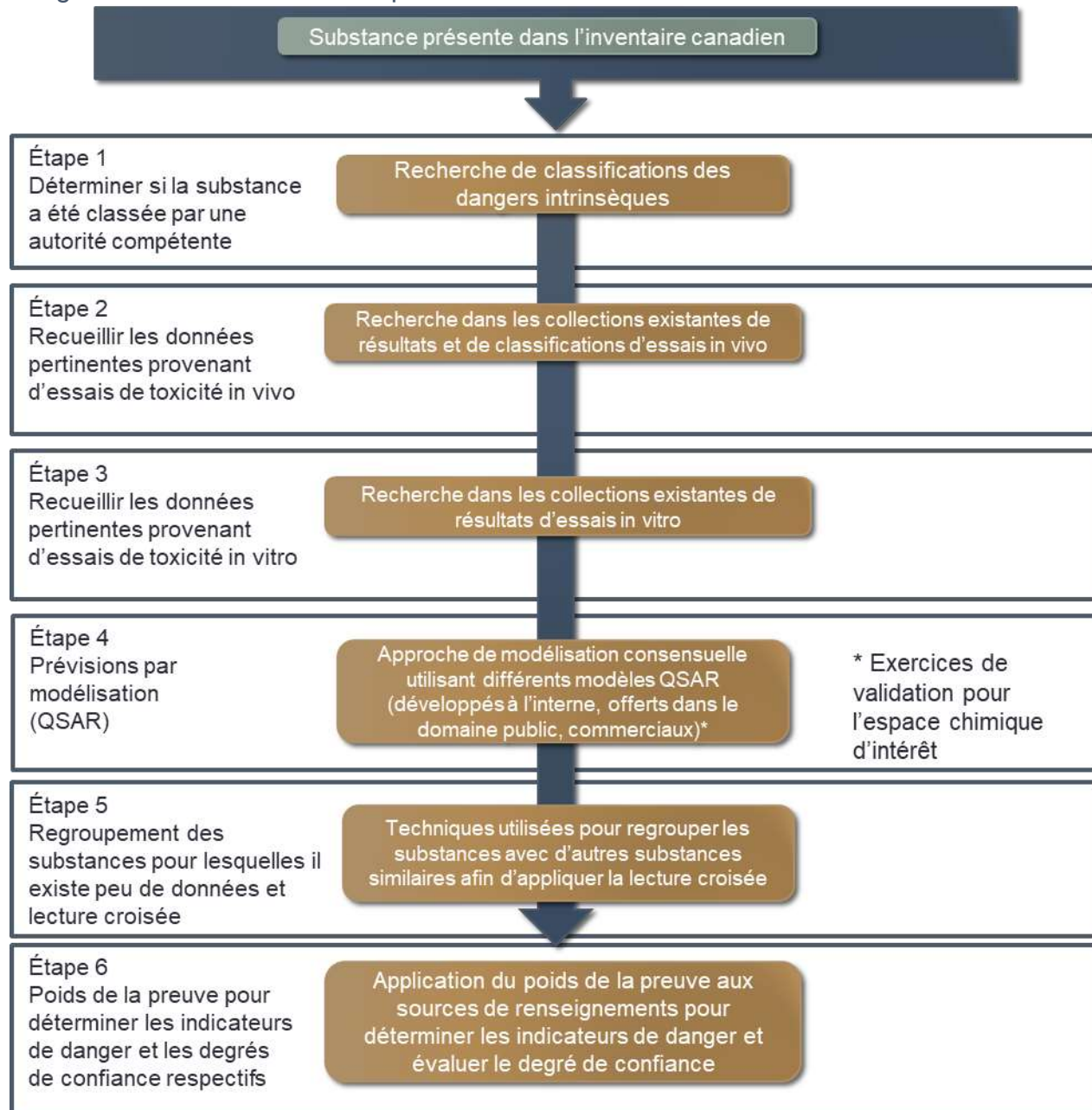
Ces tâches du SAGPrS sont décrites en détail à la section 2 ci-dessous dans les sections sur les modules de danger et d'exposition.

## 2 Modules du SAGPrS

### 2.1 Danger

La figure 2-1 illustre les étapes générales du processus de collecte et d'analyse des données sur le danger. Le module de danger prend actuellement en compte les critères critiques d'effet toxicologique pour l'évaluation des risques, y compris la cancérogénicité, la génotoxicité, la toxicité pour le développement et la reproduction, la toxicité à doses répétées, ainsi que certaines voies endocriniennes. Nous nous attendons à ce que la gamme d'effets toxicologiques pris en compte s'élargisse à mesure que nous aurons accès à des NAM et à de nouvelles données. Nous décrivons en détail ci-dessous chacun de ces critères d'effet pour la santé humaine.

Figure 2-1. Processus séquentiel général de collecte et d'analyse des données sur les dangers des substances chimiques



[Description longue : Cette figure illustre les étapes de collecte et d'analyse des données sur le danger dans le SAGPrS. Les 3 premières étapes consistent à obtenir des données empiriques sur le danger provenant de diverses sources. On commence par la classification des dangers intrinsèques, puis on recherche les résultats d'essais *in vivo*, puis les résultats d'essais *in vitro*. Les étapes 4 et 5 consistent à recueillir, à produire et à appliquer les résultats prévus par modélisation, par exemple par les outils QSAR, ainsi que les approches permettant de regrouper et d'appliquer la lecture croisée pour comprendre le danger que pose les substances pour lesquelles il existe peu de données. La dernière étape consiste à appliquer le poids de la preuve à l'ensemble des sources de renseignement afin de déterminer les indicateurs de danger et d'évaluer le degré de confiance.]

Pour chaque critère d'effet toxicologique, la première étape consiste à déterminer si la substance a été classée par une autorité compétente d'après ses propriétés de danger intrinsèques. Par autorité compétente, on entend les agences réglementaires qui, au Canada ou ailleurs dans le monde, ont classé une substance après un examen scientifique rigoureux. Ces autorités compétentes ainsi que les critères d'effet pris en compte sont décrits à la section 2.1.1. Les deuxième et troisième étapes du processus consistent à interroger diverses bases de données pour obtenir des renseignements sur les dangers *in vivo* et *in vitro*. Pour trouver plus efficacement les données existantes sur les substances chimiques, de multiples sources de données produites par de nombreux organismes de réglementation étrangers (par exemple la base de données ToxVal de l'EPA) et d'autres compilations (par exemple la base de données Carcinogenic Potency Database) ont été regroupées dans une base de données commune, maintenue et mise à jour chaque année par Santé Canada. En outre, des recherches sont également effectuées dans d'autres ensembles de données externes lorsque cela est possible, à l'aide d'une API (par exemple dans la base IUCLID de l'AEPC pour les données REACH) ou par consultation directe d'une base de données téléchargeable (par exemple la base ToxCast, décrite dans le Tableau 8-1).

Afin de faciliter la priorisation des substances pour lesquelles il existe peu de données, des modèles prédictifs sont utilisés pour combler les lacunes. Divers modèles peuvent être utilisés en toxicologie réglementaire (Madden et coll., 2020). Pour certains critères d'effet, plusieurs modèles permettent de prévoir la toxicité. Il peut s'agir de systèmes d'alerte structurale ou de systèmes experts, d'outils QSAR ou de techniques d'apprentissage automatique. Par exemple, il existe des modèles QSAR mis au point par les sociétés MultiCase et Advanced Chemistry Development (ACD) qui prédisent le degré de liaison aux récepteurs d'œstrogène, tandis que d'autres modèles de la boîte à outils QSAR de l'OCDE peuvent prédire la toxicité pour le développement et la reproduction, la toxicité aiguë ou la mutagénicité. Bien que chaque modèle comporte ses propres biais et sources d'erreur, l'utilisation d'une combinaison éclairée de modèles, pour chaque critère d'effet, vise à minimiser ces effets. En outre, la combinaison de modèles permet de mieux couvrir le large éventail de substances chimiques figurant sur la liste intérieure. À l'étape 4, les résultats de plusieurs modèles *in silico* prédisant le même critère d'effet toxicologique sont combinés en une seule prédiction consensuelle. Collins et ses collègues (2024) décrivent une méthode détaillée et discutent de l'élaboration de prédictions consensuelles optimales. En l'absence de modèles QSAR, on emploie la [lecture croisée](#) pour combler les lacunes dans les données en vue de l'établissement des priorités, à l'étape 5. La lecture croisée est une méthode employée couramment dans les évaluations réglementaires afin de combler les lacunes dans les données sur les effets toxicologiques. Cette méthode consiste à utiliser les données sur les dangers d'un analogue structural lorsqu'il n'existe aucune donnée propre à la substance (OCDE, 2017). La lecture croisée nécessite généralement le jugement d'un expert, bien que des travaux aient récemment été réalisés afin de systématiser et d'automatiser cette approche (Low et coll., 2013; Shah et coll., 2016; Helman, 2019). Dans le SAGPrS, la lecture croisée rapide (LCR) est

appliquée d'après la similarité structurale à l'aide des [empreintes de PubChem](#) et de l'indice de Tanimoto (Bajusz et coll., 2015). Pour choisir l'analogue aux fins de la lecture croisée, on utilise le voisin structural le plus proche sur la liste intérieure et pour lequel on dispose de données toxicologiques, afin d'éclairer l'évaluation des risques. L'examen manuel de la pertinence de l'analogue sera effectué lors des étapes ultérieures de l'EPER si la substance est sélectionnée en vue d'une évaluation approfondie.

Enfin, à l'étape 6, on traite les données recueillies aux étapes 1 à 5 pour déterminer si la substance présente un indicateur de danger donné pour un critère d'effet particulier. Le processus d'évaluation des données, propre à chaque critère d'effet, est décrit à la section 2.1.1. En général, les classifications existantes établies par les agences réglementaires canadiennes ou étrangères ont le plus de poids pour ce qui est de déterminer s'il y a un indicateur de danger pour une substance. Lorsqu'une substance ne figure pas dans une classification existante, les données *in vivo* sont prises en compte avant les données *in vitro*. Lorsqu'il y a des données *in vivo* et *in vitro*, mais que les résultats sont contradictoires, les données *in vivo* ont préséance pour ce qui est de déterminer la présence d'un indicateur de danger. En l'absence de données *in vivo* ou *in vitro* adéquates propres à une substance, on emploie la lecture croisée et les outils QSAR pour déterminer les indicateurs de danger possible. Le degré de confiance est attribué en fonction de la pertinence et de la robustesse des données ou des prédictions sous-jacentes. En général, la confiance à l'égard d'un indicateur de danger est plus élevée si les données étayant la décision proviennent de classifications existantes ou de données *in vivo*. La confiance à l'égard de l'indicateur de danger est modérée lorsqu'il existe seulement des données *in vitro*, tandis que la confiance est jugée faible lorsque la détermination de l'indicateur de danger est basée uniquement sur des prédictions *in silico* ou sur la méthode de LCR.

## 2.1.1 Considérations propres aux critères d'effet pour les indicateurs de danger

### 2.1.1.1 Cancérogénicité

Pour établir un indicateur de danger pour la cancérogénicité, la première étape consiste à examiner si une substance a déjà été classée par une autorité compétente. Si une substance a été classée comme il est indiqué dans le Tableau 2-1, il s'agit d'un indicateur de danger très fiable qui permet de prioriser la substance en vue d'un examen approfondi.

Tableau 2-1. Sources des données de classification de la cancérogénicité

Source	Autorité compétente	Classification de l'indicateur
<a href="#">Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)</a>	Organisme international	Catégorie 1 : cancérogène pour l'Homme Catégorie 2A : probablement cancérogène pour l'Homme

Source	Autorité compétente	Classification de l'indicateur
		Catégorie 2B : peut-être cancérigène pour l'Homme
<a href="#">Classification harmonisée de l'AEPC</a>	Europe	Catégorie 1A : cancérigène confirmé pour les humains Catégorie 1B : cancérigène présumée pour les humains Catégorie 2 : cancérigène soupçonné pour les humains
<a href="#">Classification de l'EPA</a>	États-Unis	Groupe A : cancérigène pour les humains Groupes B1 et B2 : cancérigène probable pour les humains Groupe C : cancérigène possible pour les humains  Ou  Substance cancérigène pour les humains Substance probablement cancérigène pour les humains Les données probantes semblent indiquer que la substance est cancérigène pour les humains
<a href="#">National Toxicology Program Report on Carcinogens</a>	États-Unis	Cancérigène confirmé pour les humains Il est raisonnable de présumer que la substance est cancérigène pour les humains
<a href="#">National Institute for Occupational Safety and Health Occupational Carcinogens</a>	États-Unis	Cancérigène potentiel en milieu de travail

Si une substance ne figure pas dans l'une des classifications ci-dessus, les données recueillies auprès des sources énumérées dans le Tableau 8-1 sont évaluées. Pour les substances dont les données agrégées sont « positives », on considère que les renseignements connus sur le pouvoir cancérigène (par exemple la dose tumorigène [DT] ou la dose repère [DR]) et/ou les coefficients de cancérigénicité ou les estimations du risque unitaire constituent des indicateurs de danger pour la cancérigénicité.

Les substances cancérigènes agissent selon des processus biologiques complexes et comportent de multiples mécanismes de toxicité différents. Par conséquent, la cancérigénicité est un danger difficile à modéliser à l'aide des outils *in silico*, car la « cancérigénicité » n'est pas un critère d'effet défini de manière unique. Santé Canada évalue actuellement les méthodes *in silico* de prédiction de la cancérigénicité, mais elles ne font pas partie du processus automatisé de priorisation décrit dans le présent



document. En règle générale, les approches *in silico* destinées à éclairer l'évaluation de la cancérogénicité examinent des mécanismes génotoxiques précis, car les 2 dangers sont liés. L'application des modèles mécanistes de génotoxicité est décrite plus loin ci-dessous.

L'attribution d'un degré de confiance aux indicateurs de danger pour la cancérogénicité en fonction de la source de données et la justification sont décrites dans le Tableau 2-2.

Tableau 2-2. Attribution des degrés de confiance associés à la détermination de l'indicateur de danger pour la cancérogénicité

Degré de confiance relatif pour l'indicateur de danger	Faible	Modéré	Élevé
Source de données sous-jacente à l'indicateur de danger	LCR (seules les caractéristiques structurales sont prises en compte)	Données probantes agrégées provenant d'une étude sur le cancer  <i>et/ou</i> Existence de données sur la DR, la DT ou un autre paramètre de mesure de la cancérogénicité	Classification par une instance étrangère  <i>et/ou</i> Coefficient de cancérogénicité ou valeur similaire établie par une autorité compétente
Justification	La LCR fondée uniquement sur la similarité structurale permet de combler les lacunes dans les données, aux fins de priorisation. L'approche de LCR ne tient pas compte de la similarité des propriétés physiques et chimiques, du métabolisme, du mode d'action ou d'autres éléments	Les niveaux d'effet ont été extraits de bases de données agrégées. Les études utilisées par le SAGPrS n'ont pas fait l'objet d'un examen par des experts et la confiance associée à l'indicateur est donc moindre.	La substance a été jugée cancérogène après un examen approfondi par des experts (par exemple dans le cadre de la classification du CIRC), ou une estimation du risque de cancer a été établie par une autorité compétente indiquant qu'une

Degré de confiance relatif pour l'indicateur de danger	Faible	Modéré	Élevé
	utilisés dans la justification d'une évaluation complète des risques. Par conséquent, une plus grande incertitude est associée à la détermination de l'indicateur de danger.		évaluation a été réalisée (par exemple le programme Integrated Risk Information System [IRIS] de l'EPA).

#### 2.1.1.2 Génotoxicité

Pour déterminer si une substance possède un indicateur de danger pour la génotoxicité, on examine en premier lieu les classifications de génotoxicité existantes. À l'heure actuelle, il existe une seule source de données de classification jugée fiable pour la génotoxicité. Il s'agit de la Classification harmonisée relative à la mutagenicité de l'AEPC (Muta 1A/1B et Muta 2), basée sur le [Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des substances chimiques \(SGH\)](#).

Lorsqu'il n'y a pas de données de classification, les données tirées des sources mentionnées dans le Tableau 8-1, de même que les prédictions fournies par les modèles QSAR, sont alors prises en compte.

Aux fins du flux de travail, une substance est jugée potentiellement génotoxique si les données indiquent ce qui suit :

- a) des résultats positifs dans des études *in vivo* sur des mammifères pour détecter la mutation génique, la clastogénicité ou l'aneugénicité; et/ou
- b) des résultats positifs dans des essais *in vitro* pour détecter la mutation génique, la clastogénicité ou l'aneugénicité et l'absence de données contradictoires avec les données d'essai *in vivo* sur des mammifères qui couvrent les mêmes critères d'effet génétique ayant donné un résultat positif dans l'essai *in vitro*.

À l'heure actuelle, lorsqu'il n'existe aucune donnée *in vitro* ou *in vivo*, Santé Canada emploie une série de modèles qui prédisent les résultats de divers essais réalisés selon

les lignes directrices de l'OCDE qui permettent de détecter les effets décrits aux points a) et b) ci-dessus. Afin d'intégrer les données existantes aux prédictions *in silico*, Santé Canada a automatisé (avec des modifications) un protocole *in silico* publié par un consortium international d'experts provenant de plus de 50 organismes, notamment des universités et des gouvernements (Hasselgren et coll., 2019). Pour ce qui est des prédictions *in silico* de la génotoxicité, on emploie une combinaison de modèles commerciaux, offerts en accès libre ou élaborés à l'interne (Tableau 2-3). Des modèles consensuels ont été élaborés pour les tests de mutation sur bactéries, d'aberrations chromosomiques *in vitro* et du micronoyau *in vivo*, qui consolident les prédictions de plusieurs modèles en une seule valeur. L'approche employée pour élaborer les modèles consensuels est décrite par Collins et ses collègues (2024). Les cotes de confiance des indicateurs de génotoxicité sont décrites dans le Tableau 2-4.

Tableau 2-3. Modèles utilisés dans le SAGPrS pour le dépistage de la génotoxicité

<b>Modèle</b>	<b>Essai</b>	<b>Accessibilité</b>	<b>Référence</b>
Advanced Chemistry Development (ACD) Percepta	Mutation sur bactéries	Licence requise	ACD/Percepta, 2018
VEGA – modèles QSAR	Micronoyau <i>in vivo</i>	Libre accès	Benfenati et coll., 2013
SimulationPlus – ADMET Predictor	Aberrations chromosomiques <i>in vitro</i>	Licence requise	SimulationsPlus, 2022
OASIS TIMES	Mutation sur bactéries	Licence requise	TIMES, 2016
LeadScope Model Applier – systèmes d'alertes spécialisées	Mutation sur bactéries	Licence requise	Myatt et coll., 2022
LeadScope Model Applier – prédiction QSAR	Mutation sur bactéries, aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> , micronoyau <i>in vivo</i>	Licence requise	Landry et coll., 2019

Tableau 2-4. Attribution des degrés de confiance associés à la détermination de l'indicateur de danger pour la génotoxicité

Degré de confiance relatif pour l'indicateur de danger	Faible	Modéré	Élevé
<b>Source de données sous-jacentes à la décision de priorisation</b>	Prédiction QSAR présentant des indications <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> de mutation, d'aberrations chromosomiques et/ou de présence de micronoyaux	Études présentant des indications <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> de mutation, d'aberrations chromosomiques et/ou de présence de micronoyaux (qualité de l'étude inconnue)	Classification par une instance étrangère; <i>et/ou</i> Études réalisées selon une ligne directrice et présentant des indications <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> * de mutation, d'aberrations chromosomiques et/ou de présence de micronoyaux
<b>Justification</b>	Les modèles QSAR ont été validés et sont jugés adéquats pour la priorisation. Toutefois, comme la décision n'est pas basée sur des données empiriques, la confiance relative est inférieure à ce que procure l'utilisation de données <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> .	Les résultats sont extraits de bases de données pour lesquelles les détails des études n'ont pu être déterminés. Par conséquent, la confiance associée à cet indicateur est moindre.	La substance a été jugée mutagène après un examen approfondi par des experts (par exemple règlement harmonisé de l'AEPC sur la classification, l'étiquetage et l'emballage [règlement CLP]), ou bien les résultats ont été extraits de bases de données pour lesquelles les détails des études ont pu être déterminés (par exemple étude conforme à une ligne directrice de l'OCDE); par conséquent, un degré accru de confiance est associé à cet indicateur.

\*absence de données contradictoires issues de tests *in vivo* sur mammifères couvrant le même critère génétique

### 2.1.1.3 Toxicité à doses répétées

Dans les cas où elles ont été obtenues, les données de la Classification harmonisée relative à la toxicité spécifique pour certains organes cibles due à une exposition répétée de l'AEPC (toxicité pour certains organes cibles, RE 1, 2), sont considérées comme des indicateurs affirmatifs de danger de toxicité à doses répétées. En l'absence de données de classification, on examine alors les données tirées des sources décrites dans le Tableau 8-1. On estime qu'il y a un indicateur de danger pour la toxicité à doses répétées pour une substance si un point de départ (PdD) basé sur une dose sans effet nocif observé (DSENO) et/ou une dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) provenant d'une étude de toxicité à doses répétées est inférieur aux seuils présentés dans le Tableau 2-5. Ces seuils sont établis d'après les critères du SGH pour des catégories de toxicité pour certains organes cibles (TCOC). Le seuil de TCOC de catégorie 2 pour les effets nocifs observables dans une étude de toxicité par voie orale est de 100 mg/kg p.c./j. En règle générale, la classification des valeurs de TCOC est basée sur une étude de 90 jours menée sur des rongeurs. Les études peuvent être de plus courte durée lorsque le seuil est modifié par un facteur de 3 (c'est-à-dire à 300 mg/kg p.c./j) pour tenir compte de l'incertitude additionnelle liée à une étude de courte durée. Il existe également des seuils de TCOC d'après le SGH pour les études par voie cutanée et par inhalation. Lorsqu'on utilise des données agrégées provenant d'études enregistrées dans des bases de données, il est souvent impossible de déterminer l'organe cible, la gravité de l'effet ou la durée exacte de l'étude. Les seuils choisis, présentés dans le Tableau 2-5, sont jugés prudents et correspondent autant que possible aux critères du SGH en vue de leur utilisation dans un processus de priorisation à débit élevé dans le SAGPrS. Si le niveau d'effet indiqué est inférieur au seuil indiqué, cela constitue un indicateur qui requiert un suivi dans le cadre de l'EPER. Le Tableau 2-6 présente les critères d'établissement des cotes de confiance pour les essais à doses répétées.

Tableau 2-5. Seuils d'effet utilisés pour la détermination des indicateurs de danger dans le SAGPrS

<b>Voie</b>	<b>Seuil de l'indicateur de danger (DSENO ou DMENO)</b>
Orale	≤ 300 mg/kg p.c./j
Cutanée	≤ 600 mg/kg p.c./j
Inhalation (vapeur)	≤ 3 mg/L/6 h/j
Inhalation (gaz)	≤ 750 ppmV/6 h/j
Inhalation (poussière, brouillard, émanations)	≤ 0,6 mg/L/6 h/j

Tableau 2-6. Degrés de confiance des indicateurs de toxicité à doses répétées

Degré de confiance relatif pour l'indicateur de danger	Faible	Modéré	Élevé
Source de données sous-jacentes à la décision de priorisation	LCR de la valeur du PdD	Étude dont le PdD est inférieur au seuil indiqué de l'indicateur de danger (qualité de la ligne directrice inconnue)	Classification par une instance étrangère; <i>et/ou</i> Étude conforme à une ligne directrice et dont le PdD est inférieur au seuil indiqué de l'indicateur de danger
Justification	La LCR est basée uniquement sur la similarité structurale, sans justification complète, ce qui contribue à une confiance faible.	Les résultats ont été extraits de bases de données, mais sans détail sur les études; par conséquent, un degré de confiance moindre est associé à cet indicateur.	La substance a été classée après un examen approfondi par des experts (par exemple règlement CLP harmonisé de l'AEPC).  Les résultats ont été extraits de bases de données pour lesquelles les détails des études ont pu être déterminés (par exemple étude conforme à une ligne directrice de l'OCDE); par conséquent, un degré accru de confiance est associé à cet indicateur.

#### 2.1.1.4 Toxicité pour la reproduction et le développement

Les données de classification sont d'abord prises en compte pour déterminer si, pour la substance en cause, il y a un indicateur de danger de toxicité pour la reproduction et le

développement. Lorsque la Classification harmonisée relative à la toxicité pour la reproduction et le développement de l'AEPC (Repr 1A/1B et Repr 2) contient des données, on les considère comme des indicateurs affirmatifs de danger.

En l'absence de données de classification, on examine les données tirées des sources décrites dans le Tableau 8-1. On estime qu'une substance possède un indicateur potentiel de toxicité pour la reproduction ou le développement si une DSENO ou une DMENO utilisée comme PdD, d'après une étude de toxicité pour la reproduction ou le développement, est inférieure aux seuils indiqués dans le Tableau 2-5. Les seuils choisis correspondent aux valeurs décrites pour la toxicité à doses répétées. Comme l'examen préalable du danger s'appuie sur des données agrégées extraites de diverses sources de renseignement, il n'est pas possible d'évaluer l'effet ou sa gravité afin de déterminer si la substance d'intérêt est irréfutablement toxique pour la reproduction ou le développement. À cette fin, il faut examiner les effets nocifs relevés dans l'étude correspondante, ce qui, à l'heure actuelle, ne peut être fait de manière automatisée. Par conséquent, un niveau d'effet qui s'avère inférieur aux seuils indiqués constitue un indicateur qui requiert un suivi, mais on ne pourrait l'utiliser comme confirmation que la substance est toxique pour la reproduction ou le développement. Les cotes de confiance accordées aux indicateurs de toxicité pour la reproduction et le développement, qui correspondent à celles établies pour la toxicité à doses répétées, sont décrites dans le Tableau 2-6.

#### 2.1.1.5 Dépistage de l'activité de perturbation endocrinienne

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), adoptée par l'OCDE, « un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou populations (ou sous-populations) », tandis qu'« un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou ses populations (ou sous-populations) » (OCDE, 2018).

Dans le SAGPrS, le dépistage de l'activité de perturbation endocrinienne consiste en un examen des données existantes tirées d'études mécanistiques *in vivo*, *in vitro* et *in silico*. À l'heure actuelle, le processus vise à déterminer un sous-ensemble de voies connexes pouvant affecter le système endocrinien, c'est-à-dire les substances chimiques qui peuvent interagir avec les voies des œstrogènes et des androgènes. Les substances chimiques peuvent perturber d'autres voies endocriniennes (par exemple le système thyroïdien et la stéroïdogenèse). Toutefois, il y a peu d'ensembles de données d'essais de dépistage et de modèles *in silico* sur des systèmes autres que celui des récepteurs des œstrogènes (RE) et des récepteurs des androgènes (RA), et la performance et la fiabilité de ces données n'ont pas été évaluées dans l'espace chimique d'intérêt. Des travaux de recherche et de développement sont en cours dans

ce domaine. À mesure que la confiance scientifique et l'expérience avec le programme évolueront, d'autres voies endocriniennes seront intégrées dans le flux de travail.

Pour certaines voies endocriniennes, les [méthodes d'essai existantes](#) permettent de détecter des substances qui pourraient être des perturbateurs endocriniens (PE) potentiels, et certaines méthodes permettent même de détecter et de caractériser des effets nocifs apicaux et d'effectuer les évaluations dose-réponse nécessaires pour caractériser les risques. Toutefois, les lignes directrices pour les essais individuels sont limitées, et pour identifier un PE présumé ou potentiel, il est souvent nécessaire d'employer plusieurs de ces essais (ou d'y ajouter des NAM appropriées) afin de rejeter ou, au contraire, de montrer la présence d'un mode d'action endocrinien potentiel et les effets nocifs apicaux connexes. Lors de l'évaluation des risques, il est souvent nécessaire d'évaluer en détail les données probantes provenant de plusieurs études et s'appuyant sur différents niveaux du cadre conceptuel pour déterminer qu'une substance est bel et bien un perturbateur endocrinien (OCDE, 2018).

Pour déterminer qu'une substance est un PE potentiel prioritaire, on examine d'abord les données mécanistiques *in vivo*, s'il y en a. Le bioessai utéro-trophique et le bioessai de Hershberger sont des essais mécanistiques qui permettent d'examiner respectivement les voies des RE et des RA. Ces données sur les substances chimiques proviennent d'ensembles de données de référence compilés par l'Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM) du National Toxicology Program des États-Unis. La base de données d'essais utéro-trophiques du NICEATM, établie selon des critères s'apparentant à ceux d'une ligne directrice, contient 458 études sur 118 substances chimiques présentant un potentiel de bioactivité œstrogénique *in vivo* (Kleinstreuer et coll., 2016). L'ensemble de données d'essais de Hershberger est plus petit et comprend 49 substances chimiques de référence pour les réponses par la voie des RA (Browne et coll., 2018). Si une substance chimique se révèle active dans le bioessai utéro-trophique ou le bioessai de Hershberger, on l'utilise comme indicateur de danger affirmatif.

Le SAGPrS recueille également des données d'essai *in vitro* portant sur les voies des RE et des RA, y compris les données et les modèles élaborés par le programme américain Endocrine Disrupting Screening Program (EDSP). L'EDSP a élaboré des essais de dépistage à débit élevé pour certains événements importants déclencheurs d'une cascade moléculaire liée aux PE, y compris l'activation des systèmes des RE et des RA, dans le but d'offrir des solutions pouvant remplacer les méthodes existantes utilisées dans la stratégie d'essai par niveaux et d'accélérer le processus de dépistage (USEPA, 2017a). Le modèle de bioactivité des RE basé sur ToxCast (modèle de l'aire sous la courbe [ASC]) intègre les courbes dose-réponse obtenues à l'aide de 18 essais *in vitro* sur le système des RE dans ToxCast en un modèle informatique qui permet de faire la distinction entre, d'une part, la bioactivité et, d'autre part, les interférences propres à l'essai et les réponses liées à la cytotoxicité (Browne et coll., 2015). Le modèle calcule une cote correspondant à l'activité observée de l'hormone endogène



17 $\beta$ -œstradiol. Le modèle a été évalué pour un ensemble de substances chimiques de référence pour lesquelles des études s'appuyant sur des critères s'apparentant à ceux d'une ligne directrice avaient été menées à l'aide de l'essai utérotrrophique *in vivo*. Les résultats de cette évaluation ont montré que ce modèle était hautement prédictif (Browne et coll., 2015). [Dans le cadre de l'EDSP](#), l'EPA autorisera le destinataire d'un avis d'essai à répondre aux exigences de niveau 1 (liaison aux RE, transactivation du récepteur des œstrogènes et essais utérotrrophiques) en citant des données existantes pour le modèle des RE de ToxCast ou en générant de nouvelles données s'appuyant sur les 18 essais des RE à haut débit pour déterminer la bioactivité. Il existe également un modèle similaire pour la voie androgénique, qui utilise 11 essais basés sur ToxCast (Kleinstreuer et coll., 2017). On juge que les substances chimiques agissent sur les RE ou les RA lorsque leurs valeurs ASC respectives dans les modèles ToxCast pour les RE ou les RA sont supérieures ou égales à 0,1, et elles sont considérées comme des indicateurs de danger affirmatifs dans le SAGPrS. Comme la valeur ASC représente la réponse obtenue dans de nombreux essais analysant différentes parties de la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables (liaison aux récepteurs, activation transcriptionnelle et prolifération cellulaire), on la juge plus fiable que toute réponse provenant d'un seul essai (par exemple liaison aux récepteurs). Les résultats des modèles de l'ASC ont préséance sur les réponses obtenues dans des essais uniques provenant d'autres sources de données (par exemple les données publiées dans le cadre du projet Collective Estrogen Receptor Activity Prediction Project [CERAPP]). Pour une partie importante des substances chimiques figurant dans la base de données ToxCast, il n'y a pas de résultats complets pour les 18 essais sur les RE et les 11 essais sur les RA. En raison de ces résultats partiels, aucune valeur d'ASC n'a été calculée pour ces substances chimiques. Dans un tel cas, les substances dont les essais sont partiels dans ToxCast/Tox21 ont été considérées comme des substances « actives » agissant sur les RE ou les RA dans ToxCast, lorsque la majorité des essais existants sur les RE ou les RA présentaient un résultat positif. Si la majorité des essais existants sur les RE n'indiquaient pas d'activité, les substances étaient considérées « inactives ». On a pris soin de tenir compte des réponses agonistes et antagonistes séparément dans le cadre de cette approche.

En plus des données ToxCast, on utilise également les données *in vitro* sur l'activité des RE provenant du projet CERAPP, une collaboration internationale visant à prédire le potentiel œstrogénique de dizaines de milliers de substances chimiques présentes dans l'environnement (Mansouri et coll., 2016). Dans le cadre de ce projet, des ensembles de validation ont été élaborés et contenaient des données *in vitro* pour de nombreuses substances. Ces données comprenaient un résultat d'activité (substance active ou inactive) ainsi qu'une valeur de puissance dans le cas des composés actifs. Des données expérimentales ont été extraites de la base de données sur l'activité œstrogénique (*Estrogenic Activity Database*, US Food and Drug Administration [FDA]), de la base de données du ministère de l'Économie, du Commerce et de l'Industrie du Japon et de la base de données ChEMBL. On peut télécharger les données recueillies

sur 7 000 substances à partir du site Web ToxCast de l'USEPA. Toutes les données ont été classées en 3 catégories d'essai :

- a) liaison;
- b) gène rapporteur ou transactivation;
- c) prolifération cellulaire et degrés de puissance de liaison, d'activité agoniste et d'activité antagoniste, valeurs attribuées d'après les résultats (Mansouri et coll., 2016).

Les données sur la liaison aux RE, l'activité agoniste ou l'activité antagoniste observées dans l'ensemble de données du CERAPP sont utilisées comme indicateurs de danger dans le SAGPrS.

En l'absence de données *in vivo* ou *in vitro*, le SAGPrS emploie des modèles prédictifs pour les voies des RE et des RA. On utilise une combinaison de divers modèles (commerciaux, en accès libre, développés à l'interne) pour prédire l'activité sur les RE et les RA. Les modèles consensuels élaborés dans le cadre du CERAPP et du Collaborative Modeling Project for Androgen Receptor Activity (CoMPARA) [Mansouri et coll., 2020] sont utilisés pour prédire l'activité sur les RE et les RA, respectivement. En outre, les modèles commerciaux ou en libre accès décrits dans le Tableau 2-7. Modèles utilisés pour le dépistage de l'activité sont également utilisés. Enfin, pour prédire l'activité sur les RE et les RA, on a élaboré à l'interne des approches s'appuyant sur l'apprentissage machine, en particulier les algorithmes des forêts d'arbres décisionnels (Collins et Barton-Maclaren, 2022). Pour prédire de façon globale la liaison aux RA et aux RE dans le SAGPrS, les activités agonistes et antagonistes sont examinées séparément et prédites selon une approche s'appuyant sur un modèle consensuel. Chaque modèle consensuel a été construit afin de maximiser le pouvoir prédictif des essais *in silico*, et également faire des prévisions pour autant de substances que possible. La définition explicite des modèles utilisés dans chaque modèle consensuel dépasse le cadre du présent document (détails dans Collins et coll., 2024). Toutefois, le Tableau 2-7 présente les modèles utilisés.

Tableau 2-7. Modèles utilisés pour le dépistage de l'activité de perturbation endocrinienne

<b>Modèle</b>	<b>Voie</b>	<b>Disponibilité</b>	<b>Référence</b>
Santé Canada, algorithme des forêts d'arbres décisionnels	Œstrogènes/ androgènes	Gratuit	Manuscrit soumis
CERAPP	Œstrogènes	Certains résultats sont gratuits	Mansouri et coll., 2016
CoMPARA	Androgènes	Certains résultats sont gratuits	Mansouri et coll., 2020

Modèle	Voie	Disponibilité	Référence
CaseUltra – liaison	Œstrogènes	Licence requise	Klopman, 1992; Chakravarti et coll., 2012; Saiakhov et coll., 2013
CaseUltra – agonisme	Œstrogènes/ androgènes	Licence requise	Klopman, 1992; Chakravarti et coll., 2012; Saiakhov et coll., 2013
CaseUltra – antagonisme	Œstrogènes/ androgènes	Licence requise	Klopman, 1992; Chakravarti et coll., 2012; Saiakhov et coll., 2013

La dernière étape de l'analyse de l'activité sur les RE et les RA comporte un processus automatisé visant à réconcilier les différences observées dans les sources de données *in vivo*, *in vitro* et *in silico*. Un degré de confiance élevé est accordé aux résultats obtenus par des études mécanistiques *in vivo* (s'il y en a). Si les résultats des études *in vivo* entrent en contradiction avec les résultats observés dans les études *in vitro* (ou prédits par les méthodes *in silico*), les résultats *in vivo* ont préséance pour la décision concernant l'indicateur de danger. De même, on accorde une plus grande confiance aux résultats *in vitro* par rapport aux prédictions *in silico* seules, et en cas de contradiction, les résultats *in vitro* ont préséance sur les prédictions *in silico*. Lorsque le dépistage de l'activité de perturbation endocrinienne est terminé, les critères de confiance sont appliqués conformément au Tableau 2-8.

Tableau 2-8. Critères d'établissement du degré de confiance pour le dépistage de l'activité de perturbation endocrinienne

Degré de confiance relatif pour l'indicateur de danger	Faible	Modéré	Élevé
Source de données sous-jacentes à la décision de priorisation	Prédiction QSAR pour la liaison, l'agonisme ou l'antagonisme des RE ou des RA	Étude mécanistique <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> non conforme à une ligne directrice (ou dont la conformité à une ligne directrice est inconnue)  <i>et/ou</i>  Données ToxCast de l'USEPA (sans cote	Étude mécanistique <i>in vivo</i> conforme à une ligne directrice (par exemple bioessai utéro-trophique)  <i>et/ou</i>

Degré de confiance relatif pour l'indicateur de danger	Faible	Modéré	Élevé
		selon le modèle de l'ASC)	Étude mécanistique <i>in vitro</i> conforme à une ligne directrice  <i>et/ou</i>  Données ToxCast de l'USEPA (modèles de l'ASC)
<b>Justification</b>	Les modèles QSAR ont été validés et sont jugés adéquats aux fins de la priorisation. Toutefois, comme la décision n'est pas basée sur des données empiriques, le degré de confiance relatif est inférieur à ce qu'il serait avec des données provenant d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> .	Les résultats sont extraits de bases de données pour lesquelles les détails des études n'ont pu être déterminés. Par conséquent, un degré de confiance moindre est associé à cet indicateur.	Les résultats sont extraits de bases de données pour lesquelles les détails des études ont pu être déterminés (par exemple étude conforme à une ligne directrice de l'OCDE); par conséquent, un degré accru de confiance est associé à cet indicateur.  Les données ToxCast de l'USEPA (modèles de l'ASC) ont été validées par rapport à des études mécanistiques conformes à une ligne directrice.

### 2.1.2 Priorisation globale selon le danger

Le SAGPrS tient compte actuellement de 7 critères d'effet dans le module de danger, nommément la cancérogénicité, la génotoxicité, la toxicité pour la reproduction, la toxicité pour le développement, la toxicité à doses répétées, l'activité sur les RE et l'activité sur les RA. Un indicateur de danger global est attribué d'après les indicateurs de danger positifs présentant le degré de confiance le plus élevé (pour tout critère d'effet) [Tableau 2-9]. Les substances présentant un indicateur de danger global élevé sont celles pour lesquelles on a trouvé un indicateur de danger positif, avec un degré de confiance élevé à l'égard des données sous-jacentes à l'indicateur.

Tableau 2-9. Critères utilisés pour déterminer le niveau global de l'indicateur de danger d'une substance

Niveau global de l'indicateur de danger	Critères
Élevé	Toute substance présentant au moins un (1) indicateur de danger positif pour lequel les données sous-jacentes ont un degré élevé de confiance (par exemple classification par une instance étrangère et/ou étude <i>in vivo</i> conforme à une ligne directrice).
Modéré	Toute substance présentant au moins un (1) indicateur de danger positif pour lequel les données sous-jacentes ont un degré modéré de confiance (par exemple études <i>in vitro</i> ou études dont la conformité à une ligne directrice n'a pu être déterminée).
Faible	Toute substance présentant au moins un (1) indicateur de danger positif pour lequel les données sous-jacentes ont un faible degré de confiance (par exemple prédictions par LCR ou QSAR).
Non prioritaire	Toute substance pour laquelle les données ou les prédictions ne présentent aucun indicateur de danger positif.
Inconnu	Toute substance pour laquelle il n'y a pas de données pour déterminer la présence d'indicateurs de danger et lorsque la lecture croisée ou les méthodes QSAR ne sont pas possibles (comme les UVCB).

Le Tableau 2-10 présente un exemple de substance ayant des indicateurs de danger positifs pour la cancérogénicité, la toxicité pour la reproduction, la toxicité pour le développement et l'activité endocrinienne, alors qu'il n'y a pas d'indicateurs de danger pour la toxicité à doses répétées. En ce qui concerne la génotoxicité, il existe un résultat positif pour les aberrations chromosomiques dans un essai *in vitro*, mais ces résultats sont supplantés par des résultats négatifs pour le test d'aberrations chromosomiques *in vivo*. Étant donné que cette substance présente des indicateurs de danger positifs pour plusieurs critères d'effet et que le degré de confiance pour au

moins un indicateur est élevé (dans ce cas-ci, la cancérogénicité), le niveau global de l'indicateur de danger est élevé.

Tableau 2-10. Exemple d'attribution d'une cote de danger globale pour la substance X

Critère d'effet	Indicateur	Données probantes	Degré de confiance
Cancérogénicité	<b>Positif</b>	Classification par une instance étrangère (CIRC 2B)	<b>Élevé</b>
Génotoxicité	Test d'Ames négatif Test d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> positif Test d'aberrations chromosomiques <i>in vivo</i> négatif	Études conformes à une ligne directrice pour la démonstration <i>in vitro</i> de mutation, d'aberration chromosomique et/ou de présence de micronoyaux	Élevé
Toxicité pour la reproduction	Positif DMENO < 300 mg/kg p.c./j	LCR sur des analogues structuraux	Faible
Toxicité pour le développement	Positif DMENO < 300 mg/kg p.c./j	Étude <i>in vivo</i> non conforme à une ligne directrice	Modéré
Activité endocrinienne	<b>Positif</b>	Modèles de l'ASC de l'USEPA pour les RE utilisant les données <i>in vitro</i> de ToxCast	<b>Élevé</b>
Toxicité à doses répétées	Négatif ≥ 300 mg/kg p.c./j	Étude <i>in vivo</i> non conforme à une ligne directrice	Modéré
<b>Niveau global de l'indicateur de danger</b>	<b>S.O.</b>	<b>S.O.</b>	<b>Élevé</b>

## 2.2 Exposition

En général, il est admis que le manque de données sur l'exposition est l'un des principaux défis de la réglementation des substances chimiques (Commission européenne, Centre commun de recherche, 2022). À maints égards, les indicateurs de danger ont la même valeur partout dans le monde. Par exemple, la classification d'une substance selon une autorité compétente étrangère (par exemple une classification de l'AEPC) est aussi pertinente pour la population canadienne. En revanche, les indicateurs d'exposition sont beaucoup plus variables, car les substances ne sont pas nécessairement utilisées de la même manière ou dans les mêmes quantités dans le monde. Il est difficile d'obtenir des données sur l'utilisation et l'exposition pour toutes les substances au Canada et par conséquent, il est souvent nécessaire d'utiliser des sources de données non canadiennes. Le cas échéant, il faut tenir compte de facteurs

additionnels pour déterminer si un indicateur d'exposition donné, selon une source non canadienne, serait applicable au Canada. Ces facteurs pourraient être nombreux, notamment la capacité de commander et de recevoir un produit donné au Canada depuis un autre pays (par exemple achats faits auprès d'un détaillant américain) ou d'obtenir des données sur la disponibilité d'une substance auprès d'un détaillant étranger qui a également des points de vente au Canada. De plus, les facteurs temporels peuvent également avoir une plus grande incidence sur l'applicabilité d'un indicateur d'exposition que pour les indicateurs de danger. Étant donné l'évolution rapide de la formulation des produits, il est possible qu'une fiche de données de sécurité (FDS) ancienne ne soit plus représentative de la formulation actuelle d'un produit. Par conséquent, pour déterminer les indicateurs permettant d'évaluer le potentiel d'exposition de la population canadienne, il faut tenir compte d'un ensemble vaste et varié de sources de données. La pertinence d'un indicateur d'exposition de la population canadienne est un facteur clé à cet égard.

Bien que des approches visant à gérer les données sur l'exposition aient été élaborées lors d'examens antérieurs réalisés dans le cadre de l'EPER, afin de rationaliser et de mener l'évaluation de l'exposition d'une manière aussi efficace que possible, on a reconnu qu'il y avait beaucoup à faire pour améliorer et automatiser ce domaine. L'aspect le plus notable est la mise en place d'une approche fondée sur le poids de la preuve et sur des règles (voir la section 2.2.1) afin de coter les indicateurs selon des paramètres de pertinence et d'occurrence. Le SAGPrS permet au programme d'examiner rapidement une multitude de sources, comme des bases de données et des FDS accessibles au public, en plus d'employer des paramètres de pondération de la confiance et de la pertinence des sources. Même si bon nombre de ces sources ont été recensées et utilisées lors d'examens antérieurs réalisés dans le cadre de l'EPER, la possibilité de les évaluer et les utiliser de manière systématique afin de mieux prioriser des milliers de substances était limitée, car il fallait les recenser et les évaluer manuellement au besoin, de façon ponctuelle. Les tableaux 8-2, 8-3 et 8-4 décrivent la pertinence relative des sources de données envisagées dans le SAGPrS pour établir les indicateurs d'exposition.

### 2.2.1 Exposition directe

Le terme « exposition directe » désigne l'exposition à des substances que la population canadienne peut utiliser directement ou dans des mélanges, des produits ou des articles fabriqués. Dans ce contexte, un utilisateur désigne tout consommateur qui peut se prévaloir d'un produit annoncé, importé ou vendu au Canada (y compris les produits vendus en ligne), mais ne désigne pas les utilisateurs directs de substances chimiques employées dans un contexte industriel ou professionnel. Différentes sources de données peuvent fournir différents indicateurs d'exposition, et on utilisera le terme général « occurrence ». 3 ensembles de règles ont été élaborés pour répartir les données sur les indicateurs d'exposition d'après le nombre (la substance est utilisée dans combien de produits?), le tonnage (quelle quantité de substance est utilisée?) ou

la présence-absence d'autres indicateurs d'exposition (les substances sont-elles utilisées dans des emballages alimentaires?).

Sur le plan conceptuel, ces ensembles de règles permettent d'attribuer une cote relative de pertinence et d'occurrence qui sert d'indicateur du potentiel d'exposition directe de la population canadienne à une substance donnée. Pour une substance donnée, le potentiel d'exposition directe des humains est maximal lorsque la pertinence et l'occurrence sont maximales selon les données sur l'indicateur d'exposition. À l'inverse, le SAGPrS prédit que la substance a le plus faible potentiel d'exposition directe des humains lorsque la pertinence et l'occurrence sont minimales d'après les données. Pour déterminer la pertinence, on se fonde sur plusieurs facteurs, y compris l'expérience antérieure acquise dans le cadre du programme, l'origine des données (par exemple les données pour le Canada sont plus pertinentes que les données obtenues ailleurs dans le monde), la pertinence temporelle, ainsi que la qualité et l'exhaustivité globales de la source de données. De plus, certaines sources peuvent être associées plus directement à des utilisations susceptibles d'entraîner une exposition directe (par exemple les déclarations d'utilisation dans un cosmétique). Toutefois, pour les autres sources, le potentiel d'exposition directe n'est pas évident à première vue, et il est plus difficile de déterminer le potentiel d'exposition directe d'après les données sur l'exposition. Dans de tels cas, les données sont utilisées de façon prudente comme valeurs de substitution potentielles démontrant une exposition directe, mais on leur attribue un degré de confiance plus faible. Il est important de souligner que la détermination du potentiel d'exposition dans le SAGPrS indique seulement la probabilité que des personnes du Canada puissent être exposées, et ne doit pas être utilisée pour déduire l'importance de l'exposition. Ce potentiel d'exposition, jumelé au classement de l'occurrence (faible à élevée), permettra de différencier les substances selon leur potentiel d'exposition directe des humains, de maximal à minimal, avec toutes les combinaisons possibles de pertinence et d'occurrence entre ces 2 extrêmes.

Afin de faciliter la combinaison des résultats de plusieurs sources de données pour un même ensemble de règles, chaque donnée reçoit une cote de pertinence et une cote d'occurrence (par exemple 1, 2 et 3 pour les valeurs faible, modérée et élevée, respectivement). Les cotes de pertinence et d'occurrence sont additionnées ensemble. Pour chaque substance, la cote totale est égale à la somme des cotes pour toutes les sources de données. Les cotes totales sont ensuite converties en pourcentage, selon l'équation 2-1, la cote totale étant divisée par la cote maximale possible (laquelle est égale à la somme de toutes les cotes maximales pour chaque indicateur individuel dans l'ensemble de règles).



Équation 2-1.

$$\text{cote convertie en pourcentage} = \frac{\text{cote}}{\text{cote maximale possible}} \times 100$$

[**Description longue** : Cette équation permet de convertir en pourcentage les cotes totales pour toutes les sources. L'équation indique comment procéder : on additionne toutes les cotes de pertinence et d'occurrence, et on divise cette somme par la cote maximale possible pour chaque indicateur individuel, puis cette valeur est multipliée par 100.]

Afin de privilégier les sources de données dont la pertinence est élevée dans les ensembles de règles pour le nombre de produits et les fourchettes de tonnage, leurs cotes de pertinence augmentent par paliers de 2. Par exemple, la pertinence peut être faible (1), modérée (3), élevée (5) et très élevée (7). Cette approche permet à une paire pertinence élevée-occurrence faible d'avoir une cote plus élevée qu'une paire pertinence faible-occurrence élevée, ce qui souligne la grande importance accordée à la pertinence de la source, c'est-à-dire sa fiabilité.

#### 2.2.1.1 Produits de consommation – ensemble de règles pour le nombre de produits

L'exposition directe des consommateurs peut être représentée par des indicateurs provenant d'un large éventail de sources, notamment des indicateurs démontrant clairement un potentiel d'exposition directe, par exemple l'utilisation de cosmétiques ou de produits de soins personnels, ainsi que des indicateurs associés à un potentiel d'exposition qui n'est pas manifeste. Les sources canadiennes d'exposition par les produits de consommation sont utilisées directement comme indicateurs à cote de pertinence élevée. D'autres sources de données qui ne proviennent pas explicitement du Canada (par exemple la base de données américaine sur les produits de consommation CPID) sont utilisées comme indicateurs de substitution potentiels, selon la présence potentielle des produits sur le marché canadien ou l'accès potentiel par des personnes au Canada qui importent ces produits (par exemple les commandes en ligne placées auprès de détaillants qui ne sont pas établis au Canada). Les données de substitution ont été choisies à la lumière de l'expérience acquise dans le programme, et qui a démontré que ces indicateurs se sont avérés les plus fiables pour la priorisation des substances chimiques au Canada. Pour tenir compte de l'utilisation de données de substitution, la cote de pertinence est plus faible, ce qui abaisse la cote totale.

En ce qui concerne l'ensemble de règles pour le nombre de produits (Figure 2-2), on détermine la fréquence d'occurrence d'une substance d'après le nombre de produits dans lesquels cette substance est présente, pour chaque source donnée. La fréquence d'occurrence est répartie en classes logarithmiques de 1 à 10, 10 à 100, 100 à 1 000, 1 000 à 10 000, et plus de 10 000 produits. Une cote d'occurrence est attribuée à ces classes, soit 1 (très faible), 2 (faible), 3 (modérée), 4 (élevée) et 5 (très élevée),

respectivement. La pertinence des sources de données a été attribuée de la façon suivante, qui est décrite dans le tableau 8-2 : pertinence faible (par exemple les données sur le nombre de produits ne sont pas directement attribuables à des pays précis), pertinence modérée (par exemple les données sur les produits ou les déclarations de cosmétiques proviennent d'autorités compétentes étrangères), pertinence élevée (par exemple les données sur les produits généraux au Canada), et pertinence très élevée (par exemple les données sur les produits cosmétiques au Canada).

Figure 2-2. Matrice des cotes pour le nombre de produits

		Nombre de produits					
		0	1 à 10	10 à 100	100 à 1 000	1 000 à 10 000	> 10 000
		Aucune	Très faible	Faible	Modérée	Élevée	Très élevée
Pertinence	Cote	0	1	2	3	4	5
Faible	1	0	2	3	4	5	6
Modérée	3	0	4	5	6	7	8
Élevée	5	0	6	7	8	9	10
Très élevée	7	0	8	9	10	11	12

**[Description longue :** Cette figure présente la matrice des cotes pour l'ensemble de règles pour le nombre de produits. Les 4 niveaux de pertinence possibles et leurs cotes figurent à la gauche du tableau. Par exemple, la pertinence faible a une cote de 1, la pertinence modérée de 3, la pertinence élevée de 5 et la pertinence très élevée de 7. Au haut du tableau figurent les 6 classes différentes de nombre de produits qui ont été choisies pour cette approche. Les classes « 0 » et « 1 à 10 » reçoivent respectivement une cote d'occurrence nulle et très faible, puis les classes de nombre de produits et les cotes d'occurrence augmentent progressivement d'un ordre de grandeur à mesure qu'on se déplace vers la droite, jusqu'à la dernière classe de nombre de produits, complètement à droite, c'est-à-dire « > 10 000 » produits, qui a une cote d'occurrence très élevée de 5. La matrice reflète donc une combinaison des cotes possibles pouvant être obtenues par la combinaison des cotes du nombre de produits et de la pertinence. Par exemple, pour une substance pour laquelle les données ont un indicateur de pertinence très élevée (cote de 7) et un nombre de produits très élevé (cote de 5), on obtiendrait une cote totale de 12.]

Dans l'ensemble de règles pour le nombre de produits, les cotes de pertinence et d'occurrence pour chaque source de données sont additionnées, puis les résultats pour toutes les sources de données disponibles sont additionnés de nouveau pour calculer une cote globale. Pour illustrer cette méthode, examinons les résultats présentés dans le Tableau 2-11 pour une substance donnée, résultats obtenus à l'aide de l'ensemble de règles pour le nombre de produits, et les contributions individuelles à cette cote des divers indicateurs du nombre de produits. La cote maximale de l'indicateur pour chaque source de données (voir la colonne la plus à gauche dans la Figure 2-2 et le tableau 8-2 pour déterminer cette valeur) reflète les cotes maximales possibles de pertinence et d'occurrence pour un indicateur donné du nombre de produits. Une fois calculée, la cote totale de l'indicateur pour une substance donnée est convertie en pourcentage à l'aide de l'Équation 2-1. Dans cet exemple, la somme des cotes pour la substance X est

de 33 sur une possibilité maximale de 52 pour cet indicateur d'après l'ensemble de règles, ce qui représente une cote globale de 63 %.

Tableau 2-11. Cote pour la substance X selon l'ensemble de règles pour les produits

Source de données	Degré de pertinence (cote)	Degré d'occurrence (cote)	Cote de l'indicateur	Cote maximale de l'indicateur
Déclarations de cosmétiques (article 30 de la <i>Loi sur les cosmétiques</i> )	Très élevé (7)	Modéré (3)	10	12
FDS canadiennes	Élevé (5)	Faible (2)	7	10
VCRP + CalEPA (déclarations de cosmétiques aux É.-U.)	Modéré (3)	Très faible (1)	4	8
FDS américaines	Modéré (3)	Faible (2)	5	8
CPID	Modéré (3)	Très faible (1)	4	8
Catégories de produits et de substances chimiques de l'USEPA (Chemical & Product Categories [CPCat])	Faible (1)	Faible (2)	3	6
<b>Somme</b>	<b>S.O.</b>	<b>S.O.</b>	<b>33</b>	<b>52</b>

À l'heure actuelle, les sources de données utilisées comme indicateurs d'exposition dans le SAGPrS n'offrent pas un degré de détail suffisant pour déterminer davantage la pertinence d'après le type de produit. Par exemple, le système tient compte du nombre de FDS fournies par les détaillants de produits de consommation, mais cette donnée ne reflète pas le type précis de produit de consommation (par exemple les huiles moteur par rapport aux peintures pour enfants). Toutefois, cette approche se prête très bien à la prise en compte de ce type de renseignements, lorsqu'ils sont connus, ainsi qu'à l'ajout continu de nouvelles sources d'indicateurs du nombre de produits. Le travail se poursuivra afin de trouver et d'intégrer de nouvelles sources de données.

#### 2.2.1.2 Renseignements réglementaires sur le statut commercial des substances – ensemble de règles pour les fourchettes de tonnage

Les indicateurs d'exposition basés sur le tonnage reflètent habituellement les renseignements recueillis par les autorités réglementaires au sujet de l'activité

commerciale liée à une substance sur leur territoire. Dans de nombreux cas, il s'agit des volumes de fabrication ou d'importation d'une substance qui sont déclarés par l'industrie ou les utilisateurs au cours d'une période donnée (par exemple le nombre de tonnes par année). Ces indicateurs peuvent également comprendre des détails sur l'utilisation ou la fonction prévue et sur le secteur d'utilisation. Dans le SAGPrS, on a mis au point une approche afin d'exploiter les renseignements existants qui peuvent déjà se prêter à une évaluation automatisée. L'ensemble de règles pour les fourchettes de tonnage (voir la Figure 2-3) a été établi pour attribuer une cote aux diverses sources de renseignements commerciaux sur les substances d'après la pertinence de la source et l'occurrence du produit (tonnage déclaré). Lorsque ce renseignement était connu, l'utilisation déclarée d'une substance dans les produits de consommation ou les produits destinés aux enfants et qui est associée aux tonnages déclarés a servi à établir la pertinence de ces données comme indicateur de l'exposition directe. Par exemple, dans le cas d'une substance pour laquelle il y a des volumes déclarés au Canada associés à une utilisation déclarée dans des produits de consommation, la pertinence serait plus élevée (plus grande probabilité d'exposition directe de personnes au Canada) qu'une substance pour laquelle il y a des volumes déclarés, mais pas d'utilisation déclarée dans les produits de consommation. Ce même cadre décisionnel s'appliquerait aux renseignements commerciaux fournis ailleurs dans le monde, par exemple aux États-Unis ou en Europe.

Dans cet ensemble de règles, la fréquence d'occurrence d'une substance est représentée par le tonnage annuel importé et fabriqué. Un examen des sources de données existantes a montré que des classes couvrant 2 ordres de grandeur permettraient de représenter adéquatement la plage d'occurrence, nommément moins de  $10^1$  tonnes (très faible, cote = 1),  $10^1$  à  $10^3$  tonnes (faible, cote = 2),  $10^3$  à  $10^5$  tonnes (modérée, cote = 3),  $10^5$  à  $10^7$  tonnes (élevée, cote = 4),  $10^7$  à  $10^9$  tonnes (très élevée, cote = 5), et supérieure à  $10^9$  tonnes (extrêmement élevée, cote = 6). La Figure 2-3 présente les fourchettes de tonnage choisies pour cet ensemble de règles et la cote correspondante associée à une augmentation progressive des volumes de 2 ordres de grandeur, de la fourchette très faible à la fourchette extrêmement élevée.

Figure 2-3. Matrice des cotes pour les fourchettes de tonnage

		Tonnage						
		0	$\leq 10^1$	$10^1$ à $10^3$	$10^3$ à $10^5$	$10^5$ à $10^7$	$10^7$ à $10^9$	$> 10^9$
		Aucune	Très faible	Faible	Modérée	Élevée	Très élevée	Extrêmement élevée
Pertinence	Cote	0	1	2	3	4	5	6
Faible	1	0	2	3	4	5	6	7
Modérée	3	0	4	5	6	7	8	9
Élevée	5	0	6	7	8	9	10	11

**[Description longue :** Cette figure présente la matrice des cotes pour l'ensemble de règles pour les fourchettes de tonnage. À gauche, on trouve les 3 niveaux possibles de pertinence et les cotes connexes. Par exemple, la pertinence faible a une cote de 1, la pertinence modérée a une cote de 3 et la pertinence élevée a une cote de 5. Au haut du graphique se trouvent les 7 classes différentes de tonnage

qui ont été choisies pour cette approche. La première classe représente un tonnage de 0 tonne (aucun tonnage), suivi d'un tonnage supérieur à 0 mais inférieur à 1 tonne pour un tonnage très faible, puis les fourchettes de tonnage augmentent de façon progressive de 2 ordres de grandeur, vers la droite, pour atteindre la fourchette de tonnage finale dans le coin supérieur droit, soit un tonnage supérieur à 10<sup>9</sup> tonnes, qui représente une cote d'occurrence extrêmement élevée. La matrice reflète donc une combinaison des cotes pour la fourchette de tonnage et pour la pertinence. Par exemple, les données pour un indicateur ayant une pertinence élevée (cote de 5) et une occurrence de tonnage extrêmement élevée (cote de 6) donneraient une cote globale de 11.]

Ces fourchettes de tonnage ont été choisies afin qu'elles correspondent à celles qui sont déjà utilisées au Canada et ailleurs dans le monde. Au Canada, les avis de déclaration obligatoire au titre de l'article 71 de la LCPE permettent souvent de recueillir des données sur les quantités exprimées en ordre de grandeur. De même, les enregistrements produits en Europe dans le cadre du règlement REACH sont établis pour les volumes déclarés selon 4 fourchettes de tonnage par année, c'est-à-dire 1 à 10 tonnes, 10 à 100 tonnes, 100 à 1 000 tonnes et plus de 1 000 tonnes.

Comme pour les autres ensembles de règles, le degré de confiance à l'égard de l'exposition directe de la population canadienne dépendrait également de la source de données (par exemple on attribue un degré de confiance plus élevé aux données commerciales canadiennes qu'aux données américaines ou européennes). Dans ce contexte, le degré de confiance est représenté par le niveau et la cote de pertinence attribués à la source d'où sont tirés les renseignements permettant d'établir la fourchette de tonnage dans cet ensemble de règles (voir le Tableau 8-3 pour les détails concernant les cotes de pertinence). Moins un indicateur représente l'exposition directe de la population canadienne, plus sa pertinence est faible. Par exemple, les données sur le tonnage qui n'est pas associé à une utilisation déclarée dans les produits de consommation sont jugées moins pertinentes que les données provenant d'une source qui fournit à la fois des renseignements sur le tonnage et déclare une utilisation dans les produits de consommation. Bien que cette approche permette d'interpréter plus largement les données commerciales fournies pour une substance, il serait nécessaire de les évaluer plus à fond à l'étape de triage de l'EPER pour confirmer qu'une exposition directe est attendue. Tout comme l'ensemble de règles pour le nombre de produits, la cote représente la somme des cotes de pertinence et d'occurrence multipliée par la somme des occurrences pour toutes les sources de données, suivie d'une conversion en pourcentage d'après la cote maximale possible de 52 (voir l'Équation 2-1).

### 2.2.1.3 Ensemble de règles présence-absence

Les renseignements considérés comme des indicateurs d'exposition dans cet ensemble de règles ne sont pas associés à des produits précis, mais pointent plutôt vers des utilisations potentielles qui pourraient entraîner une exposition directe (par exemple présence dans une base de données internationale d'ingrédients de cosmétiques) ou contiennent des données de surveillance qui pourraient indiquer l'exposition actuelle ou passée de la population (par exemple données de biosurveillance). Pour ces sources

de données, la fréquence d'occurrence n'était pas applicable ou n'était pas facilement trouvable. Par conséquent, l'occurrence est binaire dans cet ensemble de règles, c'est-à-dire que sa valeur est oui ou non, qui sont associés à une cote de 1 ou 0, respectivement. La pertinence a été répartie en 3 niveaux (faible, modérée, élevée) ayant des cotes respectives de 1, 2 et 3 (voir la figure 2-4). Les facteurs utilisés pour attribuer une cote de pertinence à une source donnée d'indicateur correspondent aux méthodes utilisées dans les autres ensembles de règles. Par exemple, la présence d'une substance signalée dans une étude de biosurveillance réalisée au Canada est plus pertinente que sa présence relevée sur une liste de substances fournie par une association industrielle internationale (par exemple la liste des ingrédients parfumants de l'International Fragrance Association [IFRA]).

La cote présence-absence pour une substance est la somme des cotes de pertinence et d'occurrence, l'addition étant faite sur toutes les sources de données. Une fois cette somme calculée, on convertit la cote de l'indicateur en pourcentage en divisant la cote globale par la cote maximale possible de 141 (valeur obtenue par l'addition de toutes les cotes maximales pour chaque indicateur individuel dans l'ensemble de règles).

Figure 2-4. Matrice des cotes présence-absence

Pertinence	Occurrence	Absence	Présence
	Cote	0	1
Faible	1	0	2
Modérée	2	0	3
Élevée	3	0	4

**[Description longue :** Cette figure représente la matrice des cotes pour l'ensemble de règles présence-absence. À gauche, il y a 3 niveaux de pertinence (faible, modérée et élevée), ayant les cotes de 1, 2 et 3, respectivement. Sur la ligne du haut figure l'indicateur d'occurrence (absence ou présence). Dans cet ensemble de règles, une seule cote est attribuée, à savoir 1 ou 0, d'après la présence ou l'absence de la substance selon une source donnée. Par conséquent, dans cette matrice, les cotes définies selon l'ensemble de règles représentent une combinaison de la cote de présence et de la cote de pertinence attribuées à une source donnée de l'indicateur. Par exemple, toutes les substances qui étaient absentes des sources de données ont reçu une cote de 0, peu importe la cote de pertinence de la source, tandis qu'une combinaison de pertinence faible et de présence a reçu une cote de 2, et une combinaison de pertinence élevée et de présence a reçu une cote de 4.]

Bon nombre des indicateurs dans cet ensemble de règles ont déjà été utilisés dans des examens antérieurs de l'EPER afin de déterminer le potentiel d'exposition directe. Il s'agit notamment d'examens visant à recenser les substances dont les rejets sont déclarés à l'Inventaire national des rejets de polluants (INRP), les substances mesurées dans le cadre du programme Suspect Screening Analysis of Chemicals in Consumer Products de l'USEPA, les substances dans la base de données sur les ingrédients des produits de consommation de la Household and Commercial Products Association (HCPA), ainsi que les substances présentant un risque possible, probable ou très probable d'exposition directe d'après la base de données Substances in Preparations in Nordic Countries (SPIN), entre autres (voir le Tableau 8-4).

Dans les examens précédents, on a également utilisé les données de biosurveillance comme indicateurs de l'exposition. En raison de la nature de ces données, leur examen manuel est requis afin d'interpréter leur utilité à l'étape de la priorisation. Par exemple, il s'agit de déterminer le taux de détection, les tendances au fil du temps ou encore les populations examinées dans l'étude. En vue d'établir une approche automatisée, les données de biosurveillance existantes ne seront prises en compte que dans l'ensemble de règles présence-absence. Une interprétation plus approfondie des données sera requise si la substance est signalée en vue d'un examen plus poussé.

Les travaux se poursuivront afin d'élaborer des méthodes et des outils automatisés qui permettront de mieux interpréter et incorporer les données provenant de ces sources dans des ensembles de règles plus détaillés.

### 2.2.2 Priorisation de l'exposition globale

Pour déterminer les priorités, on attribue des cotes quantitatives aux substances après avoir combiné les cotes obtenues à l'aide des ensembles de règles individuels. À cette fin, on pondère les 3 ensembles de règles selon l'importance relative des différents types de données employées pour chaque ensemble de règles et leur rôle dans la priorisation des substances, d'après les décisions concernant le potentiel d'exposition directe prises antérieurement dans le cadre du programme. Par exemple, l'expérience acquise dans le programme a montré que les renseignements tels que les déclarations de cosmétiques au Canada ou les FDS pour des produits de consommation sont des indicateurs importants du potentiel d'exposition directe à une substance d'après l'utilisation prévue et la disponibilité du produit pour la population canadienne. Ces sources de renseignements reçoivent donc une pondération plus élevée que d'autres. De même, l'expérience acquise dans le programme a montré que les données sur le tonnage seulement ne constituent pas un prédicteur robuste du potentiel d'exposition directe de la population canadienne. Par exemple, il est peu probable que la population générale soit exposée directement à des substances dont le volume déclaré dans le commerce est élevé mais qui sont utilisées uniquement dans des usines ou comme intermédiaires dans la fabrication de produits. Compte tenu de ces facteurs, les pondérations suivantes sont attribuées à chaque ensemble de règles : 70 % pour le nombre de produits, 20 % pour la fourchette de tonnage et 10 % pour la présence-absence.

Le tableau 2-12 présente un exemple montrant comment les cotes des différents ensembles de règles sont converties en pourcentage, puis en cote pondérée. On additionne ensuite les cotes des 3 ensembles de règles pour obtenir une cote globale de l'indicateur d'exposition pour la substance X.

Tableau 2-12. Calcul de la cote totale de l'indicateur d'exposition pour la substance X

<b>Ensemble de règles</b>	<b>Cote</b>	<b>Cote (%)</b>	<b>Pondération (%)</b>	<b>Cote pondérée</b>
Nombre de produits	33/52	63,46	70	44,42
Tonnage	18/52	34,62	20	6,92
Présence – absence	25/141	17,73	10	1,77
<b>Cote de l'indicateur d'exposition</b>	<b>S.O.</b>	<b>S.O.</b>	<b>S.O.</b>	<b>53,11</b>

Aux fins de comparaison avec les résultats qualitatifs de la priorisation des dangers, la cote quantitative de l'indicateur d'exposition a également été convertie en une valeur qualitative d'après les seuils indiqués dans le Tableau 2-13. Comme bon nombre des sources de données sur l'exposition utilisées dans le SAGPrS reposent sur la déclaration volontaire des données, et compte tenu du fait que la collecte des données dans le cadre du SAGPrS n'est pas exhaustive, si une substance a une cote d'exposition de 0, on considère que cette exposition est « inconnue » plutôt que d'indiquer qu'il n'y a aucune exposition.

Tableau 2-13. Seuils de priorisation de l'exposition

<b>Cote de l'indicateur d'exposition</b>	<b>Niveau de l'indicateur d'exposition</b>
40 à 100	Élevé
20 à 40	Modéré
> 0 à 20	Faible
0	Inconnu

### 2.2.3 Exposition directe due à l'utilisation dans des produits pharmaceutiques, des produits de santé naturels, des pesticides ou des aliments

Les substances utilisées comme principes actifs (ou médicinaux) dans les pesticides, les produits pharmaceutiques, les produits de santé naturels homologués ou comme additifs alimentaires autorisés au Canada représentent toutes des sources d'exposition potentielle directe de la population canadienne. Toutefois, aux fins de la priorisation des substances sous le régime de la LCPE, on considère que ces utilisations particulières sont réglementées par d'autres lois au Canada et que, par conséquent, elles ne se prêtent pas à la priorisation selon l'approche du SAGPrS. Dans le cadre du processus plus large de l'EPER, ces types d'utilisations seront pris en compte lors des étapes de



trriage des substances et d'examen approfondi de la portée et de formulation du problème.

Les types d'utilisations et les raisons pour lesquelles ils sont exclus de l'approche du SAGPrS sont décrits ci-dessous, même si elles ne sont pas prises en compte dans le SAGPrS pour orienter la priorisation du potentiel d'exposition directe. Ces explications visent à mieux faire comprendre dans quelle mesure ces renseignements sont utilisés ou non pour éclairer les résultats du SAGPrS.

Ces types d'exclusions reflètent habituellement les utilisations de substances qui, même si elles présentent un potentiel d'exposition directe de la population canadienne, sont examinées dans le cadre d'autres programmes, lois ou règlements que la LCPE. La [Loi sur les produits antiparasitaires](#) réglemente les principes actifs dans les pesticides ainsi que leurs formulants. Les autres exclusions comprennent l'utilisation de substances comme produits pharmaceutiques qui sont réglementés au Canada par la [Loi sur les aliments et drogues](#) et la [Loi réglementant certaines drogues et autres substances](#). Les utilisations dans les aliments au Canada, y compris les substances qui sont utilisées comme additifs, dans les emballages alimentaires ou qui viennent en contact avec les aliments, sont également réglementées par la *Loi sur les aliments et drogues*.

Il est important de souligner que même si l'exposition due à ces utilisations n'est pas employée explicitement pour prioriser les substances dans le SAGPrS, le recensement de ces utilisations constitue un renseignement précieux dans le cadre plus large de priorisation de l'EPER. En effet, ces indicateurs d'exposition et d'utilisation permettent de déterminer l'ampleur de l'exposition prévue de la population générale, notamment dans les cas où il pourrait y avoir une exposition simultanée par différentes sources (par exemple par les produits de consommation).

### 2.3 Intégration du danger et de l'exposition au processus décisionnel fondé sur les risques

Comme l'EPER est une approche fondée sur les risques, la décision de recommander un examen approfondi d'une substance dépend à la fois du potentiel de danger et du potentiel d'exposition. La matrice de priorisation globale appliquée dans le SAGPrS pour combiner les résultats du classement du danger (présenté dans le Tableau 2-9) et du classement de l'exposition (présenté dans le Tableau 2-13) est décrite dans la figure 2-5.

Figure 2-5. Matrice conceptuelle de priorisation

		Niveau de l'indicateur d'exposition			
		Inconnu	Faible	Modéré	Élevé
Niveau de l'indicateur de danger	Inconnu		Danger inconnu		
	Non prioritaire		Non prioritaire		
	Faible	Exposition inconnue	Faible	Faible	Modéré
	Modéré		Faible	Modéré	Élevé
	Élevé		Modéré	Élevé	Élevé

[Description longue : Cette figure présente les classes globales de priorisation résultant de la superposition des classes des indicateurs de danger et d'exposition. À gauche, de haut en bas, figurent les divers indicateurs de danger, à savoir : inconnu, non prioritaire, priorité faible, priorité modérée et priorité élevée. Au haut du graphique, de gauche à droite, figurent les indicateurs d'exposition, à savoir : inconnue, faible, modérée et élevée. Diverses combinaisons de ces classes d'indicateurs donnent des classes différentes de priorisation. Par exemple, une classe de danger élevé jumelée à une classe d'exposition élevée donne une classe de priorisation élevée, une classe d'exposition élevée et une classe de danger faible donnent une classe de priorisation modérée, une classe d'exposition faible et une classe de danger faible donnent une classe de priorisation faible, etc.]

Les résultats du SAGPrS seront pris en considération, de concert avec d'autres flux de données, et contribueront aux étapes suivantes du processus global de l'EPER (figure 1-1), l'accent étant mis sur les classes de valeur élevée et les cotes qui y sont associées. De plus, la conception modulaire du SAGPrS permet d'affiner constamment le système et offre suffisamment de souplesse pour cibler d'autres domaines d'intérêt ou de nouvelles préoccupations, comme les classes préoccupantes de produits chimiques (par exemple les PE), ou encore les substances potentiellement cancérigènes ou celles susceptibles de toucher de façon disproportionnée certains sous-groupes de la population (par exemple les femmes enceintes, les enfants). Les résultats du SAGPrS seront jumelés à d'autres renseignements, notamment si la substance est déjà évaluée ou gérée sous le régime de la LCPE, s'il existe des travaux à son sujet ailleurs dans le monde ou si la substance devrait être évaluée sur une base individuelle ou en tant que membre d'un groupe élargi.

### 3 Validation

Avant de mettre en œuvre le SAGPrS pour cribler et coter l'ensemble des substances figurant sur la liste intérieure, on a défini des sous-ensembles de substances dont les résultats étaient prévisibles et on les a utilisés pour valider les modules de danger et d'exposition du SAGPrS et démontrer que les résultats obtenus correspondaient aux prévisions. En règle générale, on ne s'attendait pas à ce que chaque approche corresponde à 100 % à l'ensemble d'essais rétrospectif, en autant que les différences pouvait s'expliquer et être décrites à la lumière de nouveaux renseignements, de

nouvelles approches, de règles de décision avancées ou d'aspects juridiques. Un aperçu des résultats de cet exercice de validation figure ci-dessous. La section 8.2, Validation du SAGPrS, décrit en détail les résultats et leur analyse.

Pour le module de danger, une liste organisée de substances a été créée d'après la [liste des substances répondant aux critères de l'alinéa 64c\) de la LCPE](#), la [liste d'autorisations de l'AEPC](#) concernant les substances extrêmement préoccupantes (SEP) ou la [liste des substances faiblement prioritaires établie selon la Toxic Substances Control Act \(TSCA\)](#) de l'USEPA. Cela a permis de réaliser cet exercice avec des « témoins positifs », consistant en 2 listes de substances présentant un fort degré prévu de danger, et des « témoins négatifs », consistant en une liste de substances présentant un faible degré prévu de danger. Pour ce qui est de la liste des 226 substances répondant aux critères de l'alinéa 64c) de la LCPE, la concordance avec les résultats du SAGPrS était de 94 % pour l'indicateur faible ou supérieur, et de 90 % pour l'indicateur modéré ou supérieur. Pour ce qui est des 111 SEP figurant sur la liste de l'AEPC, on a obtenu un taux de correspondance de 79 % pour l'indicateur faible ou supérieur, mais la concordance a toutefois diminué à 46 % pour l'indicateur modéré ou supérieur. On a trouvé davantage de substances pour l'indicateur faible, car ces substances avaient été répertoriées à l'aide d'outils QSAR et par lecture croisée en l'absence de données propres à ces substances. Quant à la liste des substances faiblement prioritaires selon la TSCA, 42 % des substances correspondaient à un indicateur modéré ou supérieur, un résultat plus élevé que prévu. Toutefois, comme le SAGPrS ne constitue que l'une des composantes du processus d'EPER global, le système est conçu pour prendre des décisions prudentes et éviter d'omettre des substances lors du triage automatisé. Le SAGPrS est habituellement en mesure de relever les substances faiblement prioritaires selon la TSCA pour les indicateurs de toxicité à doses répétées, car dans ce module, le seuil d'activation du SAGPrS est une valeur jugée prudente de DSENO ou de DMENO de 300 mg/kg p.c./j.

Pour ce qui est du module d'exposition, on a comparé les [résultats des substances ayant fait l'objet d'un examen préalable rapide dans le cadre du PGPC](#) et les résultats obtenus par le SAGPrS. La méthode d'examen préalable rapide a été appliquée aux substances dont l'utilisation déclarée au Canada est faible ou nulle. Par conséquent, la comparaison avec les résultats obtenus à l'aide de l'ensemble de règles pour les fourchettes de tonnage ne serait pas utile. Pour ce qui est de la comparaison entre les résultats du SAGPrS à l'aide de l'ensemble de règles pour le nombre de produits et les résultats de l'examen préalable rapide, on a constaté que les 2 approches concordaient pour 87 % des substances pour la détermination des indicateurs d'exposition directe. Quant aux autres substances, pour lesquelles l'examen préalable rapide a relevé une exposition directe, contrairement au SAGPrS, on a déterminé que l'absence de concordance était due à une recherche manuelle intensive dans des sources disparates de données qui n'étaient pas utilisables pour le SAGPrS au moment de l'analyse. Même si on continuera d'ajouter des sources dans le SAGPrS, il convient de souligner que les sources ne se prêtent pas toutes à une collecte ou un examen automatisé dans

le SAGPrS, et que ces sources continueront d'être prises en compte dans le cadre plus large d'examen et de priorisation des substances de l'EPER.

Enfin, on a utilisé les [résultats de l'examen de l'EPER de 2019](#) pour étayer la validation des 2 modules (danger et exposition). On s'attendait à une bonne concordance entre les substances jugées dangereuses selon les 2 approches, puisque le SAGPrS incorpore les mêmes indicateurs de danger utilisés précédemment par l'EPER. Cette concordance a été réaffirmée, car 85 % des substances présentant un danger élevé selon l'EPER ont reçu une cote de priorité élevée d'après les indicateurs de danger dans le SAGPrS. En outre, on a observé que le SAGPrS a grandement accru la quantité de données sur le danger par rapport aux données examinées lors des examens antérieurs de l'EPER. Cela est illustré de manière éloquent par le fait que le SAGPrS a attribué une priorité modérée ou élevée à l'indicateur de danger pour 2 900 substances qui n'avaient pas été signalées comme présentant un danger élevé lors de l'EPER de 2019.

Dans l'EPER de 2019, étant donné que la détermination du potentiel d'exposition directe était binaire (oui/non), cela ne permettait donc pas une évaluation comparable avec le SAGPrS. Afin de contourner ce problème et de permettre une comparaison entre les 2 approches, on a examiné manuellement les données utilisées dans l'examen de l'EPER de 2019, pour leur attribuer un indicateur d'exposition selon la méthode du SAGPrS. Par exemple, l'utilisation des déclarations de cosmétiques dans l'EPER a été harmonisée avec le SAGPrS, et on leur a attribué un indicateur approprié pour faciliter la comparaison des 2 méthodes de priorisation. Les 2 systèmes ont alors présenté un degré élevé de concordance. Une concordance exacte entre l'EPER et le SAGPrS a été trouvée pour 82 % des substances, et le SAGPrS a trouvé plus d'indicateurs d'exposition que l'EPER de 2019 dans 9 % des cas. De plus, 8 % des substances trouvées par le SAGPrS présentaient des indicateurs d'exposition qui n'avaient pas été relevés dans les données d'exposition de l'EPER en 2019. Au total, la performance du SAGPrS était égale ou supérieure à celle de l'EPER de 2019 pour 99 % des substances.

Les résultats globaux de l'EPER de 2019 reflètent les décisions prises lors du processus subséquent de triage et d'établissement de la portée dans le cadre de cette initiative, comme nous l'avons décrit ci-dessus à la figure 1-1. Par conséquent, on reconnaît que pour valider les résultats globaux de l'EPER de 2019 par rapport à ceux du SAGPrS, il faut tenir compte de quelques facteurs additionnels. Toutefois, comme le SAGPrS est une composante importante qui alimente le processus plus large qu'est l'EPER, on s'attend à ce que le système fournisse des résultats plus prudents pouvant être par la suite affinés, à mesure qu'une substance ou un groupe de substances passe par les étapes ultérieures du processus de l'EPER, guidées par des experts. Cela étant, on a constaté que la concordance entre les substances examinées dans l'EPER de 2019, pour lesquelles aucune action supplémentaire n'était requise pour le moment, et les résultats du SAGPrS était tout de même bonne. En particulier, plus de 91 % des

substances examinées dans l'EPER de 2019 pour lesquelles l'indicateur était « aucune action supplémentaire pour le moment » avaient reçu une cote de priorité globale modérée-faible ou moindre dans le SAGPrS. Pour les substances restantes (~ 9 %), la différence entre les résultats globaux des 2 systèmes était due principalement à l'utilisation de nouveaux indicateurs de danger dans le SAGPrS, qui n'avaient pas été pris en compte précédemment dans l'EPER. En ce qui concerne les 67 substances sur la liste intérieure signalées en vue d'un examen approfondi de la portée et de la formulation du problème lors de l'EPER de 2019, environ 65 % de celles-ci ont également reçu dans le SAGPrS une priorité globale modérée ou supérieure. Santé Canada a déterminé que toutes ces substances (43) étaient prioritaires pour ce qui est de la santé humaine. Quant aux 24 substances restantes, leur présence était due soit à leur ajout dans des groupes de substances d'après la lecture croisée, soit au jugement d'un expert pendant les étapes suivantes de l'EPER, ou au fait qu'elles avaient initialement été jugées prioritaires sur le plan de l'environnement. Dans l'ensemble, les résultats du SAGPrS correspondent à ceux de l'EPER de 2019, et la plupart des divergences relevées reflètent les travaux de suivi entrepris lors de l'EPER de 2019 afin de mieux cadrer, trier et grouper les substances.

Ces exercices de validation ont permis de tester le système automatisé, y compris les ensembles de règles avancés, avec des ensembles de substances dont les cotes de danger et d'exposition sont connues. Comme nous l'avons mentionné ci-dessus et l'expliquons à la section 8.2, les résultats indiquent que le SAGPrS donne d'excellents résultats. Il trouve les substances présentant une cote de danger élevée avec un potentiel d'exposition, et ce, de manière plus efficace et plus efficiente que les approches manuelles précédentes. En outre, ce flux de travail automatisé de décision et d'intégration des données, basé sur des règles, offre l'avantage d'attribuer un degré de confiance défini à la cote de priorité globale. Enfin, les différences observées s'expliquent et ne représentent donc pas des failles critiques du système. Il s'agit plutôt de différences qui peuvent s'expliquer par les améliorations générales du processus et, dans certains cas, l'utilisation d'ensembles de données supplémentaires et de nouvelles connaissances scientifiques.

#### 4 Résultats du SAGPrS pour les substances figurant sur la liste intérieure

Comme nous l'avons souligné, la fonction première du SAGPrS est de recueillir, d'organiser et de coter les données obtenues à l'aide de méthodes scientifiques et de surveillance nouvelles et existantes (figure 1-1), en vue d'alimenter le processus global d'EPER. Les exercices de validation décrits ci-dessus ont montré que le SAGPrS réalise de manière fiable ces aspects critiques du processus d'EPER, ce qui laisse présager un succès similaire si on l'applique à la liste intérieure. Les substances figurant sur cette liste et ayant un numéro CAS valide ( $n = 25\,286$ ) ont été traitées à l'aide du SAGPrS et les résultats généraux sont décrits ci-dessous. Les résultats

détaillés pour chaque substance sont fournis dans un document d'appui<sup>1</sup>. Il est admis que de nombreuses substances figurant sur la liste intérieure ont déjà été évaluées et, dans certains cas, inscrites à l'annexe 1 de la LCPE. C'est pourquoi cette première étape de priorisation sera affinée pour tenir compte, le cas échéant, des résultats et des actions antérieurs.

La figure 4-1 illustre les résultats globaux de priorisation des substances de la liste intérieure obtenus à l'aide de la méthode de classement décrite à la section 2.3. La valeur dans chaque cellule indique le nombre de substances figurant dans cette classe de priorité. Le code de couleur est décrit à la section « Résultats globaux de priorisation » et est illustré par la matrice conceptuelle de priorisation dans la figure 2-5. Environ 39 % des substances ont reçu une cote de priorité (de faible à élevée). Les substances jugées non prioritaires représentaient 12 % du total, 2 233 substances ayant reçu une cote de danger non prioritaire et une cote d'exposition faible. Pour les 49 % de substances restantes, il n'y avait pas suffisamment d'information pour les prioriser. Les substances présentant un degré de danger élevé et un degré d'exposition inconnu (n = 42) et les substances présentant un degré d'exposition élevé et un degré de danger inconnu (n = 42) pourraient faire l'objet d'une évaluation approfondie.

Figure 4-1. Matrice de priorisation pour les substances de la liste intérieure

		Indicateur d'exposition			
		Inconnu	Faible	Modéré	Élevé
Indicateur de danger	Inconnu	4 468	2 544	379	42
	Non prioritaire	975	1 704	342	114
	Faible	4 757	5 428	615	154
	Modéré	191	579	168	93
	Élevé	42	1 925	535	231

[Description longue : Tout comme la figure 2.5, ce graphique présente la matrice de priorisation basée sur les résultats du classement de l'exposition et du danger. Toutefois, dans ce cas-ci, ce graphique ne représente pas le classement conceptuel des cotes de priorisation, mais inclut plutôt les résultats du SAGPrS pour les substances de la liste intérieure. À gauche, les divers indicateurs de danger sont présentés de haut en bas, à savoir danger inconnu, danger non prioritaire, puis priorité faible, modérée et élevée. Au haut du graphique figurent, de gauche à droite, les indicateurs d'exposition, soit inconnue, faible, modérée et élevée. La matrice indique le nombre de substances contenues dans chaque classe de priorité. On a trouvé que 231 substances présentaient un indicateur élevé de danger et un indicateur élevé d'exposition.]

Le classement qualitatif permet de relever facilement les substances qui devraient être évaluées plus à fond dans le cadre de l'EPER, où on affinera davantage la liste et on prendra en compte d'autres sources de données, avant de recommander des priorités

<sup>1</sup> Les résultats détaillés pour les 25 286 substances traitées par le flux de travail du SAGPrS portent sur les paramètres suivants : données sur le danger et degré de confiance associé; cotes d'exposition; niveaux globaux de danger, d'exposition et de priorité.

en vue d'évaluations futures. Les classes présentant une cote « inconnue » dans le SAGPrS indiquaient qu'il n'y avait pas suffisamment de données pour prioriser une partie importante des substances figurant sur la liste intérieure, même avec l'ajout de nouvelles connaissances scientifiques et la lecture croisée automatisée, qui sont des éléments modernes d'un système évolutif. Ce constat souligne la nécessité de continuer à innover et à progresser dans le domaine des NAM afin de soutenir les activités d'évaluation et de priorisation fondées sur les données en cours, pour combler les principales lacunes dans les données. La section 5 ci-dessous décrit les travaux en cours visant à faire évoluer et à élargir l'utilisation des nouvelles connaissances scientifiques et technologiques afin d'améliorer progressivement le SAGPrS lorsque nous disposerons de nouvelles données et de nouveaux outils.

#### 4.1 Nouveaux domaines préoccupants pour la population canadienne en raison des modifications apportées à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*

Outre l'utilisation de l'approche générale de classement décrite ci-dessus, le SAGPrS permet également d'étudier des préoccupations particulières concernant la santé humaine qui peuvent être prises en compte pendant le processus global d'EPER. En 2017, le Comité permanent de l'environnement et du développement durable de la Chambre des communes a publié un rapport contenant des recommandations sur le renforcement de la LCPE dans le cadre de son cycle d'examen quinquennal (Parlement du Canada, 2017). Ce rapport contenait plusieurs recommandations visant à modifier les aspects de la LCPE concernant les propriétés de danger intrinsèque d'une substance, y compris l'identification des substances ayant des propriétés cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (substances dites CMR) ou d'autres substances aussi préoccupantes telles que les PE. Plus récemment, le [projet de loi S-5](#), qui prévoit plusieurs modifications à la LCPE qui ont un effet sur l'orientation des activités d'établissement des priorités, a reçu la sanction royale.

Vu la nature modulaire du SAGPrS, il est possible d'adapter le processus afin de prioriser davantage les substances selon les indicateurs de danger par type de substance (CMR et PE) [Tableau 4-1] ou d'autres préoccupations définies. De plus, par la collecte de données sur le danger pour l'ensemble des substances figurant sur la liste intérieure et le jumelage de ces renseignements avec des identificateurs structuraux des substances, il est possible de réaliser des groupements qui accroissent l'efficacité du processus d'évaluation et également d'explorer le potentiel d'effets cumulatifs d'après les dangers particuliers relevés (voir la section 5, Travaux futurs).

Tableau 4-1. Résultats globaux du SAGPrS indiquant le nombre de substances de la liste intérieure par indicateur de danger

Indicateur de danger	Nombre de substances de la liste intérieure
Cancérogénicité	2 473
Mutagénicité	5 172

<b>Indicateur de danger</b>	<b>Nombre de substances de la liste intérieure</b>
Toxicité pour la reproduction	4 638
Toxicité pour le développement	4 300
Perturbateur endocrinien (RE)	3 664
Perturbateur endocrinien (RA)	3 503

En outre, en jumelant les données sur le danger et les données connues sur l'exposition, on peut examiner les répercussions sur les sous-groupes de la population touchés de manière disproportionnée, et leur attribuer une priorité pour la suite des travaux. Par exemple, en utilisant les données recueillies par le SAGPrS, on a trouvé que 395 substances figurant sur la liste intérieure sont présentes dans des produits pour enfants, et elles ont été signalées soit en raison de leurs effets sur le développement, soit en raison d'une activité endocrinienne potentielle. Lorsqu'on obtiendra des données supplémentaires sur l'exposition, on sera mieux en mesure d'associer les dangers à l'exposition, et donc de déterminer les sous-groupes de la population pouvant être davantage touchés.

#### 4.2 Limites et incertitudes

Bien que l'exercice de validation ait montré que le SAGPrS est un outil robuste et fiable pouvant contribuer aux activités de priorisation dans le cadre de l'EPER, il faut bien comprendre les limites et les incertitudes du SAGPrS lorsqu'on examine ses résultats pendant la phase subséquente de triage de l'EPER.

Pour ce qui est du module de danger, la première limite touche l'utilisation de données agrégées provenant d'études de toxicité sans confirmation du critère d'effet préoccupant. Les sources de données sur le danger dans le SAGPrS consistent en des dizaines de milliers d'études de toxicité. Toutefois, selon la source de données et le critère d'effet en cause, leur traitement automatisé est limité à certains détails concernant ces études, comme le type d'étude, la voie et la durée d'exposition, l'espèce étudiée et les données sur le PdD (par exemple la DSENO établie). Lorsqu'on utilise des données agrégées, il peut être impossible de relever des effets nocifs précis sans examiner les rapports complets des études. Le SAGPrS est destiné à faciliter la priorisation, et il est approprié d'utiliser les valeurs de PdD pour identifier les substances qui sont potentiellement toxiques à doses répétées ou qui ont un effet sur la reproduction ou le développement, car les substances en question sont évaluées plus à fond lors de la phase de triage dans le cadre de l'EPER. Au cours de cette phase, on peut examiner les rapports des études particulières pour déterminer les effets nocifs précis. En se basant sur les PdD pour établir les indicateurs de danger, on risque de surestimer le nombre véritable de substances qui sont toxiques pour la reproduction ou le développement. Les données provenant des classifications internationales sont également utilisées pour établir des dangers précis pour les critères d'effet pour les CMR (par exemple la classification des cancérigènes par le CIRC), ce qui permet de garantir que les substances chimiques examinées et classées par des experts sont



prises en compte aux fins de priorisation. Pour ce qui est des autres critères d'effet, comme la génotoxicité et les voies endocriniennes examinées par le SAGPrS, cette limite n'existe pas, car les décisions de priorisation s'appuient sur des essais qui fournissent davantage de données mécanistiques, et donc les décisions de priorisation sont plus robustes pour ces critères d'effet.

Une autre limite du module de danger dans le SAGPrS concerne l'application de la lecture croisée aux substances chimiques pour lesquelles il existe peu de données. Dans sa forme actuelle, la méthode de lecture croisée basée sur le groupement dépend entièrement de l'indice de Tanimoto qui emploie des « empreintes structurales chimiques ». Des méthodes plus robustes de lecture croisée s'appuient sur des renseignements sur le mécanisme de toxicité, la similarité des propriétés physicochimiques et la similarité métabolique. De plus, l'examen des similarités entre les critères d'effet de danger, au sein d'un groupement de substances structurellement apparentées, offre une justification scientifique supplémentaire et une confiance accrue pour l'utilisation de la lecture croisée. On prévoit d'incorporer, dans une version future du SAGPrS, ces éléments additionnels pour l'identification des substances analogues et la lecture croisée.

Les mélanges et les substances UVCB posent également un problème pour l'application de la lecture croisée dans le flux de travail du SAGPrS. Bon nombre de mélanges et de substances UVCB n'ont pas de représentation structurale bien définie, et comme la méthode de lecture croisée employée dans le SAGPrS s'appuie sur la comparaison de la similarité structurale pour identifier les analogues, cette méthode n'est pas utilisable pour combler les lacunes dans les données sur ces substances. Cette absence de représentation structurale empêche également l'utilisation de modèles prédictifs, car ceux-ci nécessitent des données structurales comme intrants. Si on dispose de données propres à une substance UVCB ou à un mélange (que l'on peut rechercher d'après leur numéro CAS), ces données peuvent être utilisées aux fins de priorisation. Dans le cas des substances sans données qui leur sont propres, le SAGPrS ne peut les utiliser pour faciliter la priorisation par l'établissement d'indicateurs de danger, et on devra alors employer différentes stratégies à l'extérieur du SAGPrS pour ces substances.

Une incertitude actuelle dans le module de danger est que le système ne peut prendre en compte tous les effets toxicologiques potentiels importants dans l'évaluation des risques pour la santé humaine, pendant le processus de priorisation. Même si certains effets toxicologiques ne sont pas bien définis actuellement dans le SAGPrS, on prévoit qu'il pourra déterminer des dangers plus particuliers, en sus de la cancérogénicité, de la mutagénicité, de la toxicité pour la reproduction et le développement et de certaines voies endocriniennes, à mesure que d'autres NAM seront intégrées dans le module de danger. À cette fin, davantage d'essais basés sur les NAM sont mis en correspondance avec les voies toxicologiques impliquées dans les effets indésirables (AOP). Santé Canada participe à l'élaboration d'une [base de connaissances sur les AOP](#) maintenue

par l'OCDE, qui offre une plateforme sur laquelle les événements mécanistiques mesurés dans des essais *in vitro* sont associés à des effets nocifs précis observés *in vivo*. Lorsque cette base sera prête, les essais *in vitro* seront utilisés pour étendre le module de danger et recenser les dangers possibles à l'aide des NAM (par exemple la toxicité pour le développement neurologique).

Le module de l'exposition a également ses propres limites. Ce module n'est pas conçu pour déterminer de manière définitive l'exposition, mais plutôt pour indiquer le potentiel d'exposition. La présence d'indicateurs d'exposition signale un potentiel accru d'exposition humaine directe, sans pour autant l'affirmer ou le réfuter. De même, le système ne fournit pas d'information sur les voies d'exposition possibles permettant de les comparer aux dangers possibles ni d'estimation quantitative de l'exposition. De tels renseignements peuvent être établis à l'étape de triage subséquente dans le cadre de l'EPER, s'il y a lieu.

En outre, le système présente les mêmes limites que d'autres approches lorsqu'il s'agit de trouver et de saisir des données pertinentes sur l'exposition non seulement pour l'établissement des priorités, mais également pour l'évaluation des risques de manière plus générale. Il s'agit notamment de la présence ou de l'absence de données sur l'exposition se prêtant à une évaluation systématique et des limites liées aux sources mêmes de données indicatrices. Par exemple, même si des efforts concertés permettaient d'extraire des FDS un ensemble exhaustif de données pour les produits vendus par des détaillants au Canada et à l'étranger, il existe des limites connues quant aux types de produits de consommation ayant ou non des FDS facilement accessibles. De même, il est parfois difficile d'identifier les substances présentes dans les articles fabriqués (par exemple il n'existe pas de FDS pour certains produits fabriqués, comme les vêtements) et de trouver des données sur les rejets potentiels découlant de ces articles. Par ailleurs, les renseignements confidentiels sur les ingrédients influent sur la disponibilité de données sur la composition des produits. Les parfums illustrent bien ce problème, car l'utilisation potentielle de certaines substances comme agent parfumant peut avoir été établie, mais on ne dispose pas d'une liste précise de ces agents parfumants dans une FDS pour corroborer cette information, bon nombre de ces substances étant désignées par le terme « fragrance/parfum » dans une FDS.

À l'heure actuelle, le SAGPrS n'évalue pas ou ne prend pas en compte des données détaillées dans plusieurs domaines, données qui seraient précieuses pour déterminer l'exposition potentielle. Par exemple, les données sur des fonctions ou des utilisations particulières ou sur le type de produit ne sont pas systématiquement prises en compte ni reflétées dans le SAGPrS, et par conséquent la priorisation des cotes d'exposition s'appuie essentiellement sur des paramètres comme la fréquence des indicateurs trouvés (par exemple le nombre de FDS canadiennes). Le système actuel n'est pas en mesure de distinguer et de prendre en compte de manière systématique la variabilité de l'exposition potentielle d'après le type de produit (par exemple l'utilisation de lotions pour le corps devrait entraîner une exposition élevée, alors que les vernis à ongles

causeraient une exposition plus faible). Les améliorations à cet égard permettraient non seulement au SAGPrS de relever de manière qualitative des indicateurs potentiels d'exposition humaine directe, mais aussi de mesurer quantitativement ce potentiel. Dans les futures versions du système, on cherchera à améliorer l'évaluation de ces données utiles sur l'exposition. Toutefois, il est admis qu'il existe des problèmes concernant à la fois l'existence de ces données et la capacité de les extraire de manière complète, systématique et cohérente à partir de ces sources. Ce type d'information, s'il était accessible et extrait de manière systématique, permettrait d'affiner encore plus le flux de travail relatif à l'exposition, en autorisant une pondération supplémentaire basée sur des facteurs tels que les limites de concentration ou l'ancienneté d'une FDS. Les outils permettant de mieux extraire ces renseignements et donc d'améliorer le flux de travail sur l'exposition continueront d'être étudiés et améliorés à mesure que les données et les méthodes de traitement du langage naturel (TLN) et d'extraction de texte le permettront. Jusqu'à ce que ces processus puissent être automatisés, ces renseignements complémentaires seront pris en compte dans le cadre du processus global d'EPER afin de mieux contribuer à l'établissement des priorités.

Bien que l'utilisation du SAGPrS souffre actuellement de limites et d'incertitudes, les exercices de validation décrits à la section 3 ont montré que cet outil détermine avec précision les priorités d'évaluation des risques, tout en étant beaucoup plus rapide que les cycles précédents de l'EPER. On continuera d'améliorer le SAGPrS afin d'accroître ses capacités de priorisation, tout en tenant compte des limites et des incertitudes connues, qui sont tributaires en grande partie de l'état actuel de la science et des données accessibles pouvant être traitées de manière automatisée.

## 5 Travaux futurs

Plusieurs projets sont en cours pour poursuivre l'innovation et suivre les avancées technologiques et scientifiques. Dans la présente section, nous présentons un aperçu des outils et approches en cours de développement, certains étant à la phase conceptuelle, d'autres quasi terminés. Au fur et à mesure que de nouveaux outils seront mis au point et que des ensembles de données apparaîtront, les parties intéressées peuvent s'attendre à ce qu'ils soient intégrés au SAGPrS.

### 5.1 Automatisation de la collecte et du classement de la pertinence des études publiées dans la littérature scientifique en libre accès

Un des problèmes les plus importants en ce qui concerne la priorisation est la recherche de données chimiques, notamment les données sur le danger dans des sources non structurées, comme la littérature scientifique en libre accès. Partout dans le monde, des groupes de chercheurs publient continuellement de nouvelles données sur la toxicité des substances chimiques dans des revues scientifiques avec comité de lecture et, par conséquent, il existe des milliers d'articles accessibles concernant les substances chimiques figurant sur la liste intérieure, dans une grande variété de revues. La simple recherche d'un nom de substance chimique ou d'un [numéro de registre CAS](#)

à l'aide d'un service de citation et de résumé de revues, tel que [Scopus](#), peut donner des milliers de résultats pour une même substance chimique. Cependant, seule une partie des résultats obtenus peut s'avérer utile aux fins d'évaluation des dangers. Dans le cadre des efforts visant à moderniser la priorisation et l'évaluation des substances chimiques et à garantir que toutes les données pertinentes existantes sont prises en compte dans le processus, on a recours aux techniques de TLN et d'apprentissage machine pour mettre au point un modèle pilote permettant de filtrer les résumés des revues et de déterminer leur pertinence pour l'évaluation et la priorisation des dangers. Ce processus extrait tous les résumés relevés à la suite d'une interrogation par mots-clés et place les résumés potentiellement les plus pertinents au sommet de la liste fournie à l'utilisateur. On élabore et teste actuellement des modèles basés sur le TLN. Les réseaux neuraux employant le TLN aideront à prioriser les articles que liront les évaluateurs et serviront d'indicateur global du volume d'articles recensés par PubMed pour une substance chimique donnée.

## 5.2 Groupement des substances pour le comblement des lacunes dans les données et l'évaluation par groupe

Comme le montre le tableau 4-1, il existe, pour de nombreuses substances chimiques sur la liste intérieure, peu de données malgré les sources de données nouvelles et variées incluses dans le SAGPrS, et cette situation devrait perdurer en raison des ressources nécessaires pour produire des données expérimentales ou réaliser des enquêtes à grande échelle. Ce manque de données rend difficile l'attribution d'une cote de danger ou de potentiel d'exposition. Par conséquent, il est proposé de grouper les substances d'après leur similarité structurale. Il a souvent été démontré que les substances ayant une structure chimique commune présentent également une activité commune : c'est le fondement des modèles de relation structure-activité (SAR) et de relation qualitative et quantitative structure-activité (QSAR), et c'est le principe même de la lecture croisée (OCDE, 2017). Il pourrait donc être possible de combler certaines lacunes dans les données sur les substances pour lesquelles il existe peu de données, à partir de substances similaires pour lesquelles les données sont abondantes. En outre, le groupement de substances chimiques similaires augmente l'efficacité du processus et permet d'évaluer les risques par groupe de substances.

Les caractéristiques structurales d'une substance chimique peuvent être exprimées sous la forme d'une empreinte chimique unique. Une lecture croisée rudimentaire, s'appuyant sur des caractéristiques structurales évaluées à l'aide d'un paramètre de Tanimoto, offre une méthode systématique à haut débit de comparaison des produits chimiques d'après les similarités. Selon les travaux préalables, un seuil de similarité de Tanimoto de 0,85 permet d'obtenir des grappes d'une grande homogénéité structurale et de maintenir une taille moyenne de grappe raisonnablement importante. Le groupement à débit élevé permet d'appliquer à des substances chimiques pour lesquelles il existe peu de données les indicateurs de danger obtenus pour des substances chimiques pour lesquelles les données sont abondantes, et d'examiner si

des substances chimiques présentent des similarités fonctionnelles dans les produits. Cela permet de déterminer les expositions concomitantes possibles et d'évaluer les risques cumulatifs.

### 5.3 Modélisation *in silico*

#### 5.3.1 Danger

La liste intérieure comporte de nombreuses substances pour lesquelles il existe peu de données, en particulier les données sur les dangers. Comme le décrit le présent document, les méthodes *in silico* peuvent s'avérer utiles pour accroître les renseignements sur une substance lorsqu'il n'y a pas d'autres données. Des modèles *in silico* pour les critères d'effet endocrinien et génotoxique sont intégrés dans le SAGPrS. Des modèles *in silico* pour la toxicité pour la reproduction et le développement ainsi que la neurotoxicité sont en cours d'évaluation en vue de leur utilisation dans le SAGPrS. Afin d'élaborer d'autres modèles, il faut déterminer des critères d'effet toxicologique précis et bien définis. Un critère d'effet toxicologique bien défini doit répondre à 2 exigences : 1) il doit y avoir plusieurs modèles *in silico* qui prédisent un critère d'effet donné, et 2) on doit avoir des ensembles de données de haute qualité sur le critère d'effet toxicologique en question afin de pouvoir les comparer aux valeurs fournies par les différents modèles *in silico*. Les travaux ultérieurs sur les modèles *in silico* seront axés sur la mise au point de modèles QSAR supplémentaires conçus à l'interne, afin de prédire les critères d'effet toxicologique en fonction des données existantes, comme cela a été fait précédemment pour l'activité sur les RE et les RA. Ce processus nécessite un vaste ensemble de données de haute qualité pour chaque critère d'effet toxicologique d'intérêt, ce qui entrave le développement du processus.

#### 5.3.2 Exposition

Les progrès les plus importants réalisés à ce jour dans le cadre du programme ont porté sur les modèles *in silico* permettant de prédire les propriétés dangereuses des substances. Cependant, les approches *in silico* permettent également d'obtenir des données prédictives sur l'exposition potentielle aux substances préoccupantes. Pour ce faire, on peut utiliser des modèles appelés « relations quantitatives structure-utilisation » (QSUR). Les modèles QSUR fonctionnent comme les modèles QSAR : à l'aide d'un logiciel d'apprentissage machine, la structure d'une substance peut être associée à son utilisation potentielle. Plusieurs ensembles de données en ligne contiennent une variété de substances et les données d'utilisation associées<sup>2</sup>.

Les travaux futurs consisteront à explorer et à mettre au point des modèles QSUR afin de les mettre en œuvre dans le SAGPrS. Les modèles QSUR utiliseront les données contenues dans des bases de données existantes et comporteront plusieurs modèles

---

<sup>2</sup> [US EPA Functional Use Database](#), [Substances enregistrées selon le règlement REACH de l'AEPC](#), [US FDA Voluntary Cosmetic Registration Program \(VCRP\)](#), [California EPA cosmetics list](#), [UL Prospector](#), [Consumer Product Ingredients Database](#). (disponibles en anglaise seulement)

conçus pour prédire si une substance est susceptible d'avoir une fonction ou une utilisation particulière. Ces renseignements pourraient également permettre de grouper des substituts potentiels. Les travaux en cours cherchent à évaluer des moyens d'incorporer d'autres approches et d'autres outils, comme ExpoCast (Ring et coll., 2019) et PROTEX-HT (Li et coll., 2021), afin de les utiliser dans les activités de priorisation, de dépistage et de classement du potentiel d'exposition, pour de grands ensembles de données sur les substances chimiques (par exemple la liste intérieure). Les étapes suivantes dans ce domaine porteront non seulement sur la meilleure façon d'envisager l'utilisation et les résultats de chacun de ces outils et approches *in silico*, mais aussi sur la façon, le cas échéant, dont ils peuvent être utilisés en association avec les méthodes existantes pour offrir et orienter une approche plus globale de priorisation et d'évaluation des substances chimiques.

### 5.3.3 Exposition indirecte

Bien que l'exposition indirecte soit couramment prise en compte dans les évaluations du PGPC si elle est pertinente, les résultats des évaluations précédentes ont montré que les préoccupations pour la santé humaine sont le plus souvent motivées par l'exposition directe à des produits de consommation (Bonnell et coll., 2018). Pour cette raison, l'exposition indirecte n'a pas été prise en compte de manière systématique dans les itérations précédentes de l'EPER. À l'avenir, Santé Canada s'efforcera d'intégrer l'exposition indirecte au processus global de détermination des indicateurs d'exposition et de priorisation du SAGPrS. L'intention est d'élaborer un processus de détermination de l'exposition indirecte qui s'appuiera sur le processus élaboré et utilisé dans la Classification des risques écologiques 2 (CRE2) d'Environnement et Changement climatique Canada (Environnement et Changement climatique Canada, 2022), l'accent étant mis sur l'exposition par l'air, l'eau et le sol ainsi que l'exposition fortuite par les aliments. Le potentiel d'exposition indirecte s'ajoutera aux cotes globales de priorisation de l'exposition et pourrait être utilisé afin de mieux répartir les priorités.

## 6 Conclusions

Le SAGPrS est un outil souple, largement applicable et d'une grande efficacité permettant de moderniser l'approche de Santé Canada en matière de priorisation des substances chimiques. Cet outil d'aide à la décision, élaboré en tant que système automatisé à débit élevé pour recueillir, structurer et extraire différents types et niveaux de données, modernise le traitement des données dans le but de déterminer les principaux indicateurs de danger et d'exposition et de faciliter la priorisation des substances. L'analyse de la liste intérieure a permis de recueillir plus d'un million de points de données que le programme peut utiliser pour prioriser les substances chimiques et relever les problèmes émergents, notamment les substances signalées comme étant des CMR ou des PE.

Une comparaison des résultats du SAGPrS avec les résultats obtenus lors d'exercices précédents de priorisation indique un degré élevé de concordance. En outre, on a observé que par rapport aux examens précédents, le SAGPrS avait grandement accru

la quantité de données sur le danger des substances chimiques qui contribuent à la prise de décisions, notamment grâce à l'intégration des nouvelles connaissances scientifiques aux données habituellement produites par les études sur des animaux. Pour veiller à ce que les principales priorités ne soient pas omises au cours du processus, le système a été conçu pour prendre des décisions prudentes au cours de la phase de triage automatisé. Il est admis qu'un examen manuel et une analyse de la portée seront nécessaires pour toutes les substances jugées prioritaires à l'aide de cet outil. On s'assurera ainsi que l'interprétation automatisée des données est exacte et permet de mieux établir la portée des priorités au besoin, par exemple pour établir les groupes appropriés de substances devant faire l'objet d'une évaluation.

Le SAGPrS est doté de composantes souples pour ne pas être limité par les contraintes d'un logiciel, d'un langage de script ou d'une expertise individuelle, et pour que les flux de décision puissent être affinés et étendus au fur et à mesure que l'on disposera de nouvelles données. Le SAGPrS sera amélioré grâce à des innovations continues, en phase avec les avancées technologiques et scientifiques. C'est là un élément important de l'approche globale de l'EPER, car il permettra d'améliorer grandement l'efficacité, l'exhaustivité et l'uniformité du processus d'identification des substances pouvant être préoccupantes pour la santé humaine.

## 7 Références

Bajusz D, Rácz A, Héberger K. 2015. Why is Tanimoto index an appropriate choice for fingerprint-based similarity calculations? *J Cheminformatics*. 7(1):20.

Benfenati E, Manganaro A, Gini G. 2013. [VEGA-QSAR: AI Inside a Platform for Predictive Toxicology](#). In: [Proceedings of the Workshop Popularize Artificial Intelligence co-located with the 13th Conference of the Italian Association for Artificial Intelligence \(AIXIA 2013\)](#). Vol. 1107. Turin, Italie. p. 21–28. (disponible en anglais seulement)

Bonnell MA, Zidek A, Griffiths A, Gutzman D. 2018. Fate and exposure modeling in regulatory chemical evaluation: new directions from retrospection. *Environ Sci Process Impacts*. 20(1):20–31.

Browne P, Kleinstreuer NC, Ceger P, Deisenroth C, Baker N, Markey K, Thomas RS, Judson RJ, Casey W. 2018. Development of a curated Hershberger database. *Reprod Toxicol*. 81:259–271.

Chakravarti SK, Saiakhov RD, Klopman G. 2012. Optimizing Predictive Performance of CASE Ultra Expert System Models Using the Applicability Domains of Individual Toxicity Alerts. *J Chem Inf Model*. 52(10):2609–2618.

Collins SP, Barton-Maclaren TS. 2022. Novel machine learning models to predict endocrine disruption activity for high-throughput chemical screening. *Front Toxicol*. 4:981928.

Collins SP, Mailloux B, Kulkarni SA, Long A, Barton-Maclaren TS. 2023. Development of Consensus *in silico* Models for Toxicological Predictions – En préparation.

Environnement et Changement climatique Canada. 2022. [Document sur l'approche scientifique – classification du risque écologique des substances organiques – version 2.0 \(CRE2\)](#).

Environnement Canada, Santé Canada. 2014. [Environnement et Changement climatique Canada – Approche d'identification des substances chimiques et des polymères jugés prioritaires pour l'évaluation des risques en vertu de la Partie 5 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999 \[LCPE \(1999\)\] \(archive.org\)](#). Gouvernement du Canada. [Consulté le JJ MM AAAA].

European Commission. Joint Research Centre. 2022. [Addressing evidence needs in chemicals policy and regulation](#). LU: Publications Office. (disponible en anglais seulement)

Hasselgren C, Ahlberg E, Akahori Y, Amberg A, Anger LT, Atienzar F, Auerbach S, Beilke L, Bellion P, Benigni R, et al. 2019. Genetic toxicology *in silico* protocol. *Regul Toxicol Pharmacol*. 107:104403.



Helman G. 2019. [Generalized Read-Across \(GenRA\): A workflow implemented into the EPA CompTox Chemicals Dashboard](#). ALTEX. (disponible en anglais seulement)

Kleinstreuer NC, Ceger PC, Allen DG, Strickland J, Chang Xx, Hamm JT, Casey WM. 2016. A Curated Database of Rodent Uterotrophic Bioactivity. *Environ Health Perspect.* 124(5):556–562.

Klopman G. 1992. MULTICASE 1. A Hierarchical Computer Automated Structure Evaluation Program. *Quant Struct-Act Relatsh.* 11(2):176–184.

Landry C, Kim MT, Kruhlak NL, Cross KP, Saiakhov R, Chakravarti S, Stavitskaya L. 2019. Transitioning to composite bacterial mutagenicity models in ICH M7 (Q)SAR analyses. *Regul Toxicol Pharmacol.* 109:104488.

Li L, Sangion A, Wania F, Armitage JM, Toose L, Hughes L, Arnot JA. 2021. Development and Evaluation of a Holistic and Mechanistic Modeling Framework for Chemical Emissions, Fate, Exposure, and Risk. *Environ Health Perspect.* 129(12):127006.

Low Y, Sedykh A, Fourches D, Golbraikh A, Whelan M, Rusyn I, Tropsha A. 2013. Integrative Chemical–Biological Read-Across Approach for Chemical Hazard Classification. *Chem Res Toxicol.* 26(8):1199–1208.

Mansouri K, Abdelaziz A, Rybacka A, Roncaglioni A, Tropsha A, Varnek A, Zakharov A, Worth A, Richard AM, Grulke CM, et al. 2016. CERAPP: Collaborative Estrogen Receptor Activity Prediction Project. *Environ Health Perspect.* 124(7):1023–1033.

Mansouri K, Kleinstreuer N, Abdelaziz AM, Alberga D, Alves VM, Andersson PL, Andrade CH, Bai F, Balabin I, Ballabio D, et al. 2020. CoMPARA: Collaborative Modeling Project for Androgen Receptor Activity. *Environ Health Perspect.* 128(2):027002.

Myatt GJ, Bassan A, Bower D, Johnson C, Miller S, Pavan M, Cross KP. 2022. Implementation of *in silico* toxicology protocols within a visual and interactive hazard assessment platform. *Comput Toxicol.* 21:100201.

[OECD] Organisation for Economic Cooperation and Development. 2017. [Guidance on Grouping of Chemicals, Second Edition](#). OECD (OECD Series on Testing and Assessment). (disponible en anglais seulement)

[OECD] Organisation for Economic Cooperation and Development. 2018. [Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption](#). OECD (OECD Series on Testing and Assessment). (disponible en anglais seulement)

Parlement du Canada. 2017. [Un environnement sain, des Canadiens et une économie en santé : renforcer la Loi canadienne sur la protection de l'environnement \(1999\)](#). 42<sup>e</sup> législature, 1<sup>re</sup> session.

Ring CL, Arnot JA, Bennett DH, Egeghy PP, Fantke P, Huang L, Isaacs KK, Jolliet O, Phillips KA, Price PS, et al. 2019. Consensus Modeling of Median Chemical Intake for the U.S. Population Based on Predictions of Exposure Pathways. *Environ Sci Technol.* 53(2):719–732.

Saiakhov R, Chakravarti S, Klopman G. 2013. Effectiveness of CASE Ultra Expert System in Evaluating Adverse Effects of Drugs. *Mol Inform.* 32(1):87–97.

Sénat du Canada. 2022. [Projet de loi S-5, Loi sur le renforcement de la protection de l'environnement pour un Canada en santé – Résumé des modifications.](#)

Shah I, Liu J, Judson RS, Thomas RS, Patlewicz G. 2016. Systematically evaluating read-across prediction and performance using a local validity approach characterized by chemical structure and bioactivity information. *Regul Toxicol Pharmacol.* 79:12–24.

## 8 Annexe

### 8.1 Liste des sources

Tableau 8-1. Sources de données sur les dangers

<b>Indicateur/source</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>R</b>	<b>D</b>	<b>DR</b>	<b>NAM</b>	<b>PE</b>	<b>TC</b>
<a href="#">Bureau de l'évaluation des dangers pour la santé et l'environnement de la Californie</a> (disponible en anglais seulement)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Cancérogénicité et mutagénicité (ISSCAN)</a>	O	O	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Base de données sur le pouvoir cancérogène (CPDB)</a>	O	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Système d'information sur la recherche sur la cancérogénicité (CCRIS)</a> (disponible en anglais seulement)	O	O	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Procter & Gamble – Base de données de sur la toxicité pour le développement et la reproduction <a href="#">[via la boîte à outils QSAR de l'OCDE]</a> (disponible en anglais seulement)	S.O.	S.O.	O	O	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Institut international des sciences de la vie (ILSI) – Base de données sur la toxicité pour le développement et la reproduction <a href="#">[via la boîte à outils QSAR de l'OCDE]</a>	S.O.	S.O.	S.O.	O	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.

<b>Indicateur/source</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>R</b>	<b>D</b>	<b>DR</b>	<b>NAM</b>	<b>PE</b>	<b>TC</b>
(disponible en anglais seulement)								
<a href="#">Dossiers REACH de l'AEPC</a> (disponible en anglais seulement)	O	O	O	O	O	S.O.	O	S.O.
<a href="#">Autorité européenne de sécurité des aliments – Base de données Open Food Tox</a> <a href="#">[via la boîte à outils QSAR de l'OCDE]</a> (disponible en anglais seulement)	S.O.	S.O.	O	O	O	S.O.	O	S.O.
<a href="#">Tableaux récapitulatifs de l'évaluation des effets sur la santé (HEAST) de l'USEPA</a> <a href="#">[via la base de données ToxVal de l'USEPA]</a> (disponible en anglais seulement)	O	S.O.	O	O	O	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Système d'information sur les volumes de production élevés (HPVIS) de l'USEPA</a> <a href="#">[via la base de données ToxVal de l'USEPA]</a> (disponible en anglais seulement)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Valeurs de référence relative à la santé humaine pour les pesticides de l'USEPA</a> <a href="#">[via la base de données ToxVal de l'USEPA]</a> (disponible en anglais seulement)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.

<b>Indicateur/source</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>R</b>	<b>D</b>	<b>DR</b>	<b>NAM</b>	<b>PE</b>	<b>TC</b>
<a href="#">Évaluations du programme IRIS de l'USEPA</a> [via la base de données ToxVal de l'USEPA] (disponible en anglais seulement)	O	S.O.	O	O	O	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Évaluations des programmes OPP de l'USEPA</a> [via la base de données ToxVal de l'USEPA] (disponible en anglais seulement)	O	S.O.	O	O	O	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Valeurs de toxicité provisoires examinées par des pairs (PPRTV) de l'USEPA</a> [via la base de données ToxVal de l'USEPA] (disponible en anglais seulement)	O	S.O.	O	O	O	S.O.	S.O.	S.O.
Niveaux de dépistage régionaux (RSL) de l'USEPA [via la base de données ToxVal de l'USEPA]	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Base de données ToxRef de l'USEPA</a> [via la base de données ToxVal de l'USEPA] (disponible en anglais seulement)	O	S.O.	O	O	O	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Base de données ToxVal de l'USEPA</a> (disponible en anglais seulement)	O	S.O.	O	O	O	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">COSMOS de l'UE</a> [via la base de données ToxVal de	O	O	O	O	O	O	O	S.O.

<b>Indicateur/source</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>R</b>	<b>D</b>	<b>DR</b>	<b>NAM</b>	<b>PE</b>	<b>TC</b>
<a href="#">l'USEPA</a> (disponible en anglais seulement)								
<a href="#">Génotoxicité et cancérogénicité (ECVAM)</a> (disponible en anglais seulement)	O	O	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Génotoxicité (OASIS) <a href="#">[via la boîte à outils QSAR de l'OCDE]</a> (disponible en anglais seulement)	S.O.	O	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Génotoxicité et pesticides (EFSA)</a> <a href="#">[via la boîte à outils QSAR de l'OCDE]</a> (disponible en anglais seulement)	S.O.	O	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Évaluations publiques dans le cadre du projet de collaboration sur l'évaluation pour la santé en milieu de travail (HAWC)</a> <a href="#">[via la base de données ToxVal de l'USEPA]</a> (disponible en anglais seulement)	O	O	O	O	O	O	O	S.O.
<a href="#">Valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada pour les sites contaminés</a> [PDF]	O	S.O.	O	O	O	S.O.	S.O.	S.O.
Système de soutien à l'évaluation des dangers (HESS) <a href="#">[via la boîte à outils QSAR de l'OCDE]</a> (disponible en anglais seulement)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	O	S.O.	S.O.	S.O.

<b>Indicateur/source</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	<b>R</b>	<b>D</b>	<b>DR</b>	<b>NAM</b>	<b>PE</b>	<b>TC</b>
<a href="#">Rapports techniques du NTP sur les substances cancérigènes</a> (disponible en anglais seulement)	O	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
<a href="#">Boîte à outils QSAR de l'OCDE</a>	O	O	O	O	O	O	O	O
Base de données ToxCast/Tox21	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	O	S.O.	S.O.

C = cancérogénicité; G = génotoxicité; R = toxicité pour la reproduction; D = toxicité pour le développement; DR = toxicité à doses répétées; NAM = nouvelles approches méthodologiques; PE = perturbateurs endocriniens; TC = toxicocinétique; O = oui (valeur incluse dans l'ensemble de données); S.O. = sans objet.

Tableau 8-2. Sources de données et cotes de pertinence attribuées pour l'ensemble de règles pour le nombre de produits

Source	Pertinence (cote)
Déclarations de cosmétique à Santé Canada	Très élevée (7)
FDS pour les produits assurément accessibles au Canada	Élevée (5)
FDS pour les produits probablement accessibles au Canada	Modérée (3)
Programme d'enregistrement volontaire des cosmétiques de la FDA des États-Unis	Modérée (3)
Programme d'enregistrement des cosmétiques de l'EPA de la Californie	Modérée (3)
Base de données sur les produits de consommation CPID	Modérée (3)
Base de données CPCat	Faible (1)

Tableau 8-3. Sources de données et cotes de pertinence attribuées pour l'ensemble de règles pour les fourchettes de tonnage

Source	Utilisation dans les produits pour enfants	Utilisation dans les produits de consommation	Pertinence (cote)
Santé Canada, avis au titre de l'article 71	Oui	Oui	Élevée (5)
Santé Canada, avis au titre de l'article 71	Oui	Non	Élevée (5)
Santé Canada, avis au titre de l'article 71	Non	Oui	Élevée (5)
Santé Canada, avis au titre de l'article 71	Non	Non	Modérée (3)
Données sur les substances chimiques (CDR) de l'USEPA	Oui	S.O.	Modérée (3)
Données sur les substances chimiques (CDR) de l'USEPA	Non	S.O.	Faible (1)
Substances enregistrées au titre du règlement REACH de l'AEPC	S.O.	Oui	Modérée (3)
Substances enregistrées au titre du règlement REACH de l'AEPC	S.O.	Non	Faible (1)

Tableau 8-4. Sources de données et cotes de pertinence attribuées pour l'ensemble de règles présence-absence

Source	Pertinence (cote)
Étude de biosurveillance en Alberta, phase 1 – données sur le sérum des femmes enceintes	Élevée (3)
Étude de biosurveillance en Alberta, phase 2 – sérum des femmes enceintes et des enfants (2004-2006)	Élevée (3)



<b>Source</b>	<b>Pertinence (cote)</b>
Projet sur l'exposition des communautés asiatiques et insulaires du Pacifique – ACE 1/ACE 2	Modérée (2)
Étude BEST de biosurveillance des expositions – Étude pilote/étendue	Modérée (2)
Étude CCLS sur la leucémie infantile en Californie	Modérée (2)
Étude CARE-LA sur l'exposition régionale dans le comté de Los Angeles en Californie	Modérée (2)
Étude CTS sur les enseignants californiens	Modérée (2)
Liste d'intérêt de l'Association canadienne de produits de consommation spécialisés (ACPCS) pour la phase 3 du PGPC	Modérée (2)
Centre CHAMACOS pour l'évaluation de la santé des mères et des enfants de Salinas	Modérée (2)
Loi sur la sécurité des produits pour enfants (États du Washington et de l'Oregon), substances chimiques de priorité élevée	Modérée (2)
ECMS, cycle 1 (2007–2009)	Élevée (3)
ECMS, cycle 2 (2009-2011)	Élevée (3)
ECMS, cycle 3 (2012–2013)	Élevée (3)
ECMS, cycle 4 (2014-2015)	Élevée (3)
ECMS, cycle 5 (2016-2017)	Élevée (3)
Inventaire des ingrédients des produits de nettoyage de l'American Cleaning Institute (septembre 2012)	Faible (1)
Liste de Cleanright sur les substances couramment utilisées dans les savons, les détergents et les produits d'entretien	Faible (1)
Color Pigments Manufacturers Association (CPMA) Liste de catégorisation des substances de la liste intérieure	Faible (1)
Substances mesurées dans une enquête sur les produits de consommation	Modérée (2)
Examen des ingrédients cosmétiques (CIR)	Modérée (2)
Liste de la CPPDB des substances probablement ou possiblement présentes dans les plastiques	Faible (1)
Analyse de dépistage de la présence soupçonnée de substances chimiques dans les produits de consommation de l'USEPA	Modérée (2)
Union européenne, base de données sur les ingrédients des détergents (DID)	Faible (1)
Union européenne, avis d'exportation au Canada conformément à la Convention de Rotterdam	Faible (1)
Inventaire européen d'ingrédients cosmétiques (COSING)	Modérée (2)
Projet FOX sur les expositions professionnelles des pompiers (FOX)	Modérée (2)
Initiative de biosurveillance des Premières Nations – Résultats nationaux (2011)	Élevée (3)
GerES IV (2003-2006)	Modérée (2)
Liste de l'IFRA des agents parfumants tirés de la Liste de transparence de 2022 (enquête auprès des membres sur les volumes et les utilisations)	Modérée (2)
Étude sur la composition et de l'utilisation des encres pour maquillage permanent en Australie	Faible (1)

Source	Pertinence (cote)
Dossiers de biosurveillance humaine dans la base de données d'IPCHEM	Faible (1)
Liste Kirk-Othmer de substances utilisées dans les cosmétiques	Faible (1)
Liste d'ingrédients parfumants dans les produits de Clorox	Faible (1)
Substances d'origine anthropique dans le sang humain	Modérée (2)
Étude MARBLES sur le risque d'autisme chez les bébés – détermination des signes précoces	Modérée (2)
Exposition de la mère et du jeune enfant aux phtalates : étude P4 sur l'utilisation des plastiques et des produits de soins personnels pendant la grossesse	Élevée (3)
Projet MIEEP sur l'exposition environnementale des mères et des enfants	Modérée (2)
Projet MAMAS de mesure des analytes dans les échantillons maternels archivés	Modérée (2)
Étude MEEC	Élevée (3)
Étude mère-enfant sur les composés chimiques de l'environnement (étude MIREC)	Élevée (3)
NHANES (quatrième rapport)	Modérée (2)
Rejets déclarés à l'INRP > 100 kg au cours d'une ou plusieurs années, 2015-2020	Modérée (2)
RAPEX – Système d'alerte pour les substances détectées dans les produits de consommation	Modérée (2)
Base de données du SPIN (exposition potentielle des consommateurs humains) – niveau de potentiel maximal – très probable	Modérée (2)
Base de données du SPIN (exposition potentielle des consommateurs humains) – niveau de potentiel moyen – probable et possible	Faible (1)
Étude des substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées (SPFA) dans les vêtements et les articles pour enfants	Modérée (2)
Déclarations d'exportations américaines vers le Canada (TSCA 12b)	Modérée (2)

## 8.2 Validation du SAGPrS

### 8.2.1 Capacité d'identification des substances présentant un potentiel de danger

Afin d'évaluer la capacité du SAGPrS d'identifier les substances dont le potentiel de danger est connu, on a examiné à l'aide de ce système une liste organisée de 226 substances qui avaient déjà été jugées toxiques au titre de l'alinéa 64c) de la LCPE. Selon les résultats, 212 substances précédemment jugées toxiques (94 %) présentaient un indicateur de danger faible ou supérieur, 204 d'entre elles (90 %) présentant un indicateur modéré ou supérieur. Le système a classé 5 (2 %) et 9 (5 %) substances toxiques comme étant non prioritaires et de priorité inconnue, respectivement. Après examen, on a constaté que les substances jugées inconnues consistaient essentiellement en des substances apparentées au pétrole, dont les données sont difficiles à saisir à l'aide de méthodes de collecte automatisée, en raison de l'absence de structures représentatives ou du manque de connaissances concernant

les principaux éléments contribuant au risque. En général, les substances recensées comme étant non prioritaires étaient des substances organométalliques, pour lesquelles il existe peu de données et qui ne se prêtent pas à l'utilisation des méthodes QSAR dans le SAGPrS. Les évaluations basées sur un groupement (par exemple les composés à base de plomb) ont été exclues de l'exercice de validation, car le caractère toxique de nombreuses substances partageant le groupement est basé sur des données sur la substance mère (par exemple les sels de plomb sont jugés toxiques en raison de la libération possible de plomb). Par conséquent, pour de nombreuses substances, il existe relativement peu de données et ces substances ne seraient probablement pas bien classées par le SAGPrS, même si on estime qu'elles répondent à la définition de toxicité en tant que partie d'un groupement.

Afin de mieux évaluer la capacité du SAGPrS d'identifier des substances dangereuses autres que celles déjà recensées au titre de la LCPE, on a évalué, dans le flux de travail, 111 substances chimiques figurant à l'Annexe XIV sur les substances extrêmement préoccupantes (SEP) du règlement REACH de l'AEPC (« Liste des autorisations »). Cet exercice a permis de constater que pour 88 SEP (79 %), l'indicateur de danger était de niveau faible ou supérieur, et de niveau modéré ou supérieur pour 51 d'entre elles (46 %). Le SAGPrS a classé 21 (19 %) et 2 (2 %) SEP comme substances de priorité inconnue et de priorité faible, respectivement. Pour 13 (62 %) substances dont la classification était inconnue, la quantité de données était faible et la structure n'était pas définie, ce qui rendait impossible l'utilisation de la lecture croisée et des outils QSAR.

On a évalué 19 substances faiblement prioritaires figurant sur la liste de la TSCA dans le but d'examiner des substances pour lesquelles on s'attendait à ce qu'il y ait moins d'indicateurs de danger et de déterminer si le système signalerait lui aussi moins de substances dans les classes indiquant un danger. On a obtenu, pour 8 (42 %) substances, une cote de danger modérée ou supérieure. Ce résultat était supérieur à ce qui était prévu, mais il montre que le système a tendance à faire preuve de prudence. Comme le SAGPrS n'est que l'un des éléments de l'approche globale d'EPER, il est préférable que le système prenne des décisions prudentes plutôt que d'omettre, lors du triage automatisé, des substances pouvant présenter un intérêt.

### 8.2.2 Capacité d'identification des substances présentant un potentiel d'exposition directe

Le processus de validation de l'exposition s'est appuyé sur des ensembles de substances dont le potentiel d'exposition avait été précédemment examiné. Conformément à l'approche de validation des dangers, le principal paramètre pour déterminer le succès de cette approche était la concordance entre les résultats du SAGPrS et les résultats connus ou prévus.

### 8.2.2.1 Comparaison des résultats de l'évaluation du potentiel d'exposition directe (PED) selon l'examen préalable rapide du PGPC et des résultats du SAGPrS

Dans le cadre du PGPC, plusieurs substances ont fait l'objet de diverses initiatives d'examen préalable rapide, une approche qui visait à déterminer les sources possibles d'exposition directe de la population canadienne à des substances dont l'utilisation n'était pas déclarée dans des avis obligatoires émis conformément à l'article 71 de la LCPE ou dont le tonnage déclaré était inférieur à 1 000 kg/an, et qui ne devraient donc pas présenter de potentiel d'exposition indirecte. Si aucune source d'exposition directe n'était relevée dans le cadre de cette évaluation, les substances en cause étaient considérées comme candidates pour un examen préalable rapide. Si un PED était relevé, la substance n'était pas considérée comme substance candidate appropriée pour un examen préalable rapide et était signalée en vue d'une évaluation approfondie.

Dans le contexte d'un examen préalable rapide, l'absence d'un indicateur d'exposition directe mènerait à la conclusion que la substance n'est pas toxique au titre de l'article 64 de la LCPE. Par conséquent, dans un examen préalable rapide, consistant souvent en une recherche manuelle exhaustive dans les données sur les produits et les FDS en ligne, si on trouvait une seule substance présente dans les produits de consommation accessibles au Canada et pouvant entraîner une exposition directe, cela était suffisant pour signaler que la substance présentait un potentiel d'exposition directe et pour la disqualifier en vue d'un examen préalable rapide. On s'attend à ce que les sources d'exposition variées utilisées par le SAGPrS soient suffisamment nombreuses et exhaustives pour que le système fournisse des résultats comparables aux évaluations manuelles du PED réalisées dans le cadre de l'examen préalable rapide, mais de manière beaucoup plus efficace, transparente et reproductible.

Afin de comparer adéquatement comment le SAGPrS et les évaluations du PED trouvaient des indicateurs de potentiel d'exposition directe, on a comparé les résultats obtenus à l'aide de l'ensemble de règles pour le nombre de produits dans le SAGPrS, et les résultats de l'évaluation du PED ciblant l'utilisation dans les produits de consommation et les cosmétiques. On a estimé que les résultats des 2 autres ensembles de règles pour les indicateurs d'exposition directe, dans le SAGPrS, ne se prêtaient pas à une évaluation de données comparables entre les 2 approches dans cet exercice de validation. De plus, l'examen préalable rapide portait sur un sous-ensemble de substances du PGPC pour lesquelles les volumes étaient inexistantes ou faibles, et le tonnage ne constituait donc pas un point de comparaison significatif.

Toute substance pour laquelle le nombre de produits était de 1 ou plus dans le SAGPrS a été comparée aux substances pour lesquelles on avait trouvé des indicateurs de PED dans des produits de consommation ou des cosmétiques lors de l'examen préalable rapide. De même, si le nombre de produits était de 0 pour une substance, on considérait que ce résultat concordait avec les résultats de l'examen préalable rapide du PED si cet examen n'avait permis de relever aucune exposition directe par les produits de consommation et/ou les cosmétiques.

Cette évaluation a montré un degré de concordance élevé entre les 2 approches. On a comparé les résultats du SAGPrS et ceux de l'évaluation du PED pour 1 143 substances évaluées dans le cadre d'examens préalables rapides, et on a constaté une concordance pour 997 substances (87 %) selon les 2 approches pour les indicateurs d'exposition directe. On a trouvé des indicateurs d'exposition directe pour 108 (9 %) des 1 143 substances, et une concordance pour 889 (78 %) substances sans indicateur de PED. Le fait que la majeure partie des substances ne présentent pas de potentiel d'exposition directe est cohérent avec le fait que ce sous-ensemble de substances ont été jugées candidates pour un examen préalable rapide, c'est-à-dire des substances pour lesquelles on présume que l'utilisation commerciale est nulle ou minimale d'après les réponses reçues dans le cadre des enquêtes obligatoires menées conformément à la LCPE.

Les substances (146, ou environ 13 %) pour lesquelles il n'y avait pas de concordance entre les résultats du SAGPrS et ceux de l'examen préalable rapide sont des substances dont l'examen préalable rapide a relevé un potentiel d'exposition directe en raison de l'utilisation de produits de consommation ou de cosmétiques, alors que le SAGPrS n'en avait pas relevé (du moins, il n'a pas trouvé d'indicateur d'exposition d'après l'ensemble de règles pour le nombre de produits). Ces différences étaient dues principalement au fait que la recherche, substance par substance, de données sur la fonction et l'utilisation dans le cadre des examens préalables rapides qui avaient trouvé des indicateurs de PED portait sur des sources relativement obscures ou s'appuyait sur les réponses présentées au titre de l'article 71 pour ce qui est des utilisations et des fabricants. Le SAGPrS n'a actuellement pas accès à ces données. Ces indicateurs de PED relevés par examen préalable rapide représentaient 71 des 119 substances pour lesquelles il n'y avait pas de concordance entre les 2 méthodes. Les 48 autres substances aberrantes, trouvées par les examens préalables rapides, étaient utilisées comme agents parfumants dans les cosmétiques et les produits de consommation. Ces renseignements ne sont pas facilement accessibles par l'ensemble de règles pour le nombre de produits dans le SAGPrS, car les ingrédients parfumants ne sont normalement pas indiqués explicitement sur les FDS ou dans les déclarations de cosmétique reçues, en raison de préoccupations concernant les renseignements confidentiels sur leur formulation. Il arrive souvent que les FDS ou les déclarations de cosmétique indiquent tout simplement comme ingrédients « fragrance », « parfum », etc., et la concentration correspondante dans le produit, sans indiquer d'information sur les substances entrant dans la composition de l'agent parfumant. Il s'agit là d'une limite du SAGPrS qui devra être prise en compte lors des améliorations futures.

En outre, le SAGPrS a trouvé des indicateurs d'exposition directe pour 27 substances qui n'avaient pas été signalées lors de l'évaluation du PED par examen préalable rapide. Ces signalements sont surtout attribuables à des changements dans les données et l'utilisation au fil du temps ou à des situations dans lesquelles les 2 approches ont trouvé des indicateurs de PED, mais où on peut avoir déterminé, lors de l'évaluation manuelle au cours de l'examen préalable rapide, qu'il est peu probable que

la population canadienne y soit exposée. Ce niveau d'évaluation approfondie, substance par substance, des renseignements relatifs à l'exposition n'entre pas dans le champ d'application du SAGPrS, mais sera réalisé ultérieurement dans le processus d'EPER.

Comme il a été mentionné précédemment, les résultats des exercices de validation montrent un degré élevé de concordance entre les résultats des 2 approches. Pour la proportion de 13 % de substances dont les résultats ne concordaient pas, cette divergence était attribuable aux différences de contexte et au caractère prudent des 2 approches, ainsi qu'à la recherche approfondie, substance par substance, d'indicateurs supplémentaires de PED réalisée lors des examens préalables rapides.

### 8.2.3 Validation globale du système à l'aide des données de l'EPER de 2019

On a mis au point une approche afin de comparer les résultats obtenus avec les composantes de danger et d'exposition du SAGPrS et les résultats correspondants obtenus lors du cycle d'examen de 2019 de l'EPER. Les résultats de l'EPER de 2019 se prêtaient à une évaluation approfondie, car le processus de priorisation des substances d'après des indicateurs d'exposition et de danger a de nombreuses sources de données en commun avec le SAGPrS, avec des données plus récentes.

#### 8.2.3.1 Validation du système à l'aide des données de l'EPER de 2019 – exposition

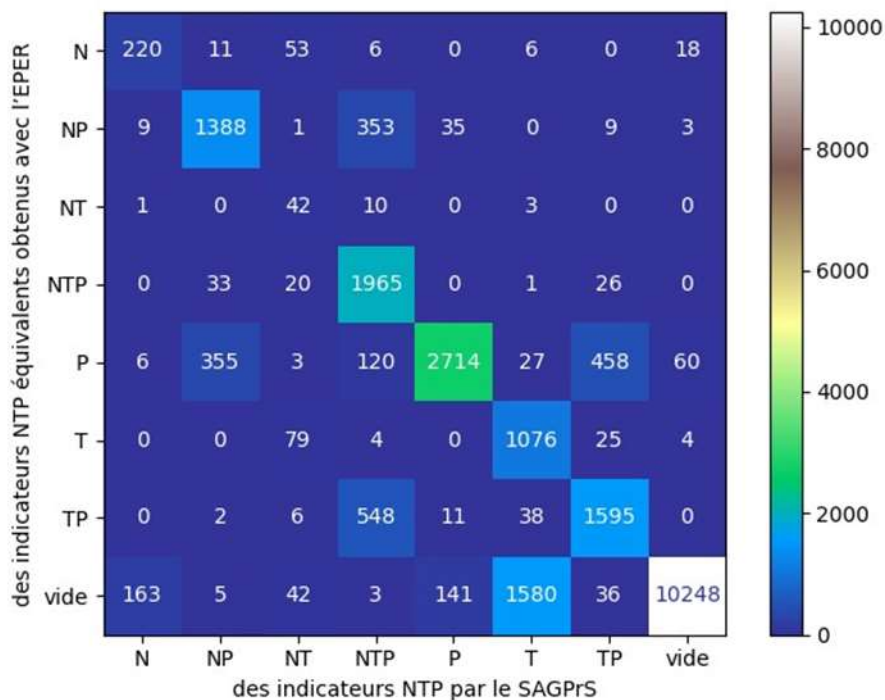
Dans l'EPER de 2019, le processus de détermination de l'exposition directe à une substance était binaire (oui/non), et par conséquent ne comportait pas de méthode permettant d'évaluer l'ampleur du potentiel d'exposition directe, comme le SAGPrS le permet. Par exemple, un nombre élevé de FDS ou de déclarations de cosmétique entraînerait une cote élevée d'après l'ensemble de règles pour le nombre de produits dans le SAGPrS, ce qui pourrait entraîner l'attribution d'une cote de priorité 1 (élevée) dans la classe d'exposition. Cela n'était pas possible avec les résultats de l'EPER, car le nombre de produits lui-même n'avait pas d'incidence sur le potentiel d'exposition directe. Dans l'EPER, la substance a un potentiel d'exposition directe d'après les indicateurs provenant de sources mentionnant le nombre de produits, ou elle n'en a pas. Par conséquent, cela a limité la comparaison directe des résultats de l'EPER pour l'exposition avec ceux du SAGPrS.

Pour résoudre ce problème et permettre la comparaison entre les 2 approches, on a examiné manuellement les données de l'EPER de 2019 pour l'exposition et on leur a attribué des indicateurs NTP, selon les critères du SAGPrS utilisé dans les ensembles de règles pour le nombre de produits (N), le tonnage (T) et la présence-absence (P). Par exemple, l'utilisation des déclarations de cosmétique dans l'EPER a été mise en correspondance avec l'utilisation de ces renseignements selon l'ensemble de règles pour le nombre de produits dans le SAGPrS, et par conséquent, si une substance était présente, elle recevait un indicateur N dans l'examen de l'EPER. De même, les renseignements sur les quantités déclarées au titre de l'article 71 qui ont été utilisés dans l'EPER ont reçu un indicateur T potentiel (ensemble de règles pour les fourchettes de tonnage dans le SAGPrS). Cela a permis de faire une comparaison quantitative

directe entre les indicateurs trouvés selon l'approche initiale de l'EPER et ceux trouvés à l'aide du SAGPrS. Il est intéressant de noter que l'EPER de 2019 peut avoir trouvé des indicateurs de potentiel d'exposition directe qui ne sont pas bien relevés par le SAGPrS.

Les résultats de la comparaison des indicateurs NTP entre les 2 approches sont illustrés dans la Figure 8-1, sous forme d'une matrice de confusion à classes multiples. Les éléments sur la diagonale indiquent une concordance entre les 2 approches, tandis que les éléments non nuls hors diagonale indiquent une certaine disparité. Un examen approfondi de la nature de ces disparités a montré que la majorité de ces éléments hors diagonale ne sont pas préoccupants, car ils reflètent simplement des différences entre les sources de données utilisées. Par exemple, le SAGPrS a une capacité améliorée d'utiliser les FDS dans son ensemble de règles pour le nombre de produits, une source de données qui n'était pas facilement accessible pour l'EPER de 2019. On peut voir un résultat clé de cette validation sur la dernière rangée de la Figure 8-1, où on voit que le SAGPrS a trouvé des indicateurs, alors que l'EPER de 2019 n'en a pas trouvé. Cela démontre que le SAGPrS a accru la couverture des données accessibles et permet un examen exhaustif des indicateurs d'exposition directe. La case blanche dans le coin inférieur droit de la Figure 8-1 indique l'absence d'indicateur pour une ou plusieurs substances parmi tous les indicateurs examinés à l'aide des 2 approches. Il s'agit en fait du sous-ensemble de substances pour lesquelles il existe peu de données dans les sources relevées par les 2 approches. L'expérience antérieure acquise dans le programme a montré que, dans de nombreux cas, ce scénario indique que l'utilisation commerciale d'une substance est négligeable ou inexistante. Cependant, il existe des situations dans lesquelles certains types d'utilisations, par exemple la présence d'une substance dans des articles fabriqués ou des plastiques, ne sont pas bien pris en compte par les indicateurs d'exposition actuels facilement utilisables dans des approches comme le SAGPrS.

Figure 8-1. Matrice de confusion à classes multiples pour les indicateurs NTP équivalents obtenus par l'EPER, par rapport à ceux obtenus avec le SAGPrS



**[Description longue :** Cette figure présente les résultats de la comparaison des indicateurs NTP obtenus à l'aide des 2 approches, sous forme d'une matrice de confusion à classes multiples. L'axe des X représente les différentes itérations des indicateurs NTP par le SAGPrS, par exemple les 3 indicateurs NTP, seulement N, seulement N et T, etc. L'axe des Y montre les itérations des indicateurs NTP équivalents obtenus avec l'EPER. Les éléments sur la diagonale indiquent une concordance entre les 2 approches, tandis que les éléments non nuls hors diagonale indiquent une certaine disparité. La case blanche dans le coin inférieur droit représente l'absence d'indicateur pour une ou plusieurs substances parmi tous les indicateurs examinés par les 2 approches.]

En supposant qu'un indicateur NTP équivalent de l'EPER représente un vrai cas positif, et que les indicateurs NTP du SAGPrS représentent une prédiction, on peut alors obtenir la précision, le rappel et la mesure F1 pour chaque indicateur, ainsi que pour l'ensemble des statistiques (voir le tableau 8-5). La faible précision pour les paramètres NT et T est due à une différence dans les sources de données examinées par les 2 méthodes, particulièrement l'introduction de nouvelles données dans le cas de l'ensemble de règles pour les fourchettes de tonnage. L'exactitude globale de 0,82, jumelée à des moyennes pondérées égales ou supérieures à 0,82 pour la précision, le rappel et la mesure F1, indique une bonne concordance entre les méthodes.



Tableau 8-5. Précision, rappel et mesure F1 pour chaque indicateur, ainsi que moyenne globale et moyenne pondérée, selon la supposition qu'un indicateur NTP équivaut dans l'EPER de 2019 correspond à un vrai positif

	<b>Précision<sup>a</sup></b>	<b>Rappel<sup>b</sup></b>	<b>Mesure F1<sup>c</sup></b>	<b>Soutien<sup>d</sup></b>
<b>N</b>	0,55	0,7	0,62	314
<b>NP</b>	0,77	0,77	0,77	1 798
<b>NT</b>	0,17	0,75	0,28	56
<b>NTP</b>	0,65	0,96	0,78	2 045
<b>P</b>	0,94	0,73	0,82	3 743
<b>T</b>	0,39	0,91	0,55	1 188
<b>TP</b>	0,74	0,72	0,73	2 200
<b>Blanc</b>	0,99	0,84	0,91	12 218
<b>Précision<sup>e</sup></b>	S.O.	S.O.	0,82	23 562
<b>Moyenne</b>	0,65	0,8	0,68	23 562
<b>Moyenne pondérée</b>	0,88	0,82	0,83	23 562

<sup>a</sup> Précision : capacité du classifieur de ne pas marquer un échantillon négatif comme étant positif. On obtient cette valeur en divisant le nombre de vrais positifs (c'est-à-dire le nombre de prédictions pour lesquelles le classifieur prédit correctement la classe positive comme étant positive) par la somme des vrais positifs et des faux positifs (c'est-à-dire le nombre de prédictions pour lesquelles le classifieur prédit incorrectement la classe négative comme étant positive).

<sup>b</sup> Rappel : capacité du classifieur de trouver tous les échantillons positifs. On obtient cette valeur en divisant le nombre de vrais positifs par la somme des vrais positifs et des faux négatifs (c'est-à-dire le nombre de prédictions pour lesquelles le classifieur prédit incorrectement la classe positive comme étant négative).

<sup>c</sup> Mesure F1 : moyenne harmonique de la précision et du rappel. Elle est égale à 2 fois la précision x le rappel divisé par la précision plus le rappel.

<sup>d</sup> Soutien : nombre d'occurrences de chaque classe pour le cas réel.

<sup>e</sup> Exactitude : fraction de vrais positifs et de vrais négatifs (c'est-à-dire le nombre de prédictions pour lesquelles le classifieur prédit correctement la classe négative comme étant négative) trouvée parmi toutes les classifications. Cette valeur est égale à la somme des vrais positifs et des vrais négatifs divisée par le nombre total de prédictions.

### 8.2.3.2 Validation du système à l'aide des données de l'EPER de 2019 – danger

Tout comme pour l'exposition, la priorisation des dangers des substances dans l'EPER de 2019 était basée sur une décision binaire (oui/non) concernant le potentiel de danger élevé. Cela s'explique principalement par le fait que les principales sources de données utilisées pour déterminer les indicateurs de danger dans l'EPER étaient les classifications internationales pour les CMR, les PE et la toxicité à doses répétées. Bien qu'il soit possible de comparer les substances pour toute la liste intérieure afin de déterminer si les dangers relevés par le SAGPrS correspondent aux indicateurs de danger élevé trouvés dans l'EPER de 2019, on s'attendait à une bonne correspondance des substances signalées en raison de leur dangerosité entre les 2 systèmes, car le SAGPrS intègre les indicateurs de danger utilisés précédemment dans l'EPER. Cela a été réaffirmé, puisqu'on a observé que 85 % des substances signalées dans l'EPER de 2019 comme présentant un risque élevé ont obtenu un degré de confiance élevé d'après les indicateurs de danger dans le SAGPrS. Cela représente une bonne concordance entre les 2 approches pour les substances ayant présenté un indicateur de danger élevé dans l'EPER de 2019 et ayant également obtenu une cote de danger

élevée dans le SAGPrS. En outre, on a observé que le SAGPrS avait grandement accru la quantité de données sur le danger par rapport aux quantités examinées antérieurement par l'EPER. Cela est illustré de manière éloquente par le fait que le SAGPrS a attribué une cote modérée ou élevée à l'indicateur de danger pour 2 900 substances qui ne présentaient pas un danger élevé selon l'EPER de 2019.

Plus de 22 000 substances figurant sur la liste intérieure présentaient des indicateurs de danger prioritaires à la fois selon l'EPER de 2019 et le SAGPrS, qui pouvaient donc être comparés. De ce nombre, 571 substances présentaient un indicateur de danger élevé selon l'EPER de 2019. En comparaison, le SAGPrS a relevé 12 839 substances pour lesquelles on disposait de suffisamment de données pour leur attribuer un indicateur de danger (faible, modéré ou élevé). Compte tenu des progrès considérables réalisés par le SAGPrS pour saisir davantage de données en sus des données habituelles de classification du danger élevé sur lesquelles l'EPER de 2019 s'est appuyé, ce nombre élevé de substances ayant des données permettant de classer le danger n'est pas inattendu. De plus, ce résultat montre clairement l'ampleur des données qui sont maintenant prises en compte dans le flux de travail de priorisation du danger, par rapport aux exercices précédents de priorisation réalisés par Santé Canada.

#### 8.2.3.3 Validation du système à l'aide des données de l'EPER de 2019 – résultats globaux

Comme les résultats de l'EPER de 2019 reflètent les décisions prises à la suite des travaux subséquents de triage et d'établissement de la portée dans le cadre de cette initiative, la validation des résultats globaux de l'EPER de 2019 par rapport à ceux du SAGPrS présente certaines limites. Par exemple, les déterminations « aucune action supplémentaire » dans le cadre de l'EPER intègrent les résultats du jugement d'un expert dans la phase ultérieure de triage et d'établissement de la portée de l'EPER, tandis que d'autres éléments, comme le statut de la substance dans le programme (par exemple dans le cas des substances examinées dans des évaluations précédentes du PGPC et jugées non toxiques) peuvent avoir eu un effet sur la décision finale de prioriser ou non une substance. Par conséquent, les résultats respectifs de l'évaluation du danger et de l'exposition par chaque méthode permettent une meilleure comparaison, substance par substance, de ces 2 approches de priorisation. Comme le SAGPrS n'est qu'un élément du processus global d'EPER, on s'attend à ce que le SAGPrS fournisse un résultat plus prudent qui pourra être affiné au fur et à mesure que la substance cheminera dans les étapes ultérieures du processus d'EPER. La comparaison des résultats globaux de l'EPER de 2019 et du SAGPrS consiste uniquement à recenser tout élément critique perfectible du SAGPrS.

Plutôt que de procéder à une comparaison globale de la concordance des résultats, nous avons plutôt divisé l'analyse par type de résultat. Cela facilite l'examen des nuances dans les différents résultats de l'EPER, et permet d'évaluer les domaines dans lesquels le SAGPrS signale des substances potentiellement prioritaires qui n'ont pas

été relevées lors de l'EPER précédent. Dans cet examen, nous nous attarderons aux résultats des classifications « aucune action supplémentaire » et « formulation du problème » de l'EPER de 2019. Les autres résultats, tels que l'obtention de données ou l'activité internationale concernant l'exposition ou le danger, représentent un large éventail de situations et de contextes, qui s'appuient souvent sur des renseignements à l'extérieur du SAGPrS (par exemple l'évaluation en cours de substances ou de groupes de substances par des instances étrangères), de sorte que la comparaison des résultats des 2 systèmes ne s'applique pas.

#### 8.2.3.3.1 Résultat « Aucune action supplémentaire » selon l'EPER de 2019

L'examen de l'EPER de 2019 a permis de recenser environ 20 500 substances pour lesquelles il n'existait pas de données suffisantes pour poursuivre les travaux à ce stade (aucune action supplémentaire pour ces substances). On a comparé les résultats ventilés du SAGPrS et les résultats pour les substances pour lesquelles aucune action supplémentaire n'était requise selon l'EPER de 2019. Dans l'ensemble, ces résultats montrent que les 2 approches concordent bien en ce qui concerne l'identification des substances faiblement prioritaires pour environ 91 % des substances. Pour ces quelque 18 800 substances dont les résultats concordent bien, les résultats du SAGPrS concernant la priorité globale modérée-faible ou inférieure ont été jugés cohérents avec les résultats globaux de faible priorité obtenus par l'EPER de 2019.

Pour environ 930 substances (5 %) pour lesquelles il n'y avait pas suffisamment de données aux fins de priorisation et qui ne nécessitaient « aucune action supplémentaire » selon l'EPER de 2019, le SAGPrS était en général en accord avec l'EPER. Pour ces substances, les résultats globaux sont les mêmes, mais la combinaison des indicateurs de danger et d'exposition peut avoir différé. Ce sous-ensemble d'environ 930 substances comprenait les substances pour lesquelles aucun indicateur d'exposition n'a été trouvé dans les 2 systèmes, mais pour lesquelles le SAGPrS avait relevé un danger possible. Pour environ 330 autres substances (2 %), on peut estimer que le SAGPrS leur avait attribué des indicateurs prioritaires d'exposition que l'EPER de 2019 n'avait pas relevés, car aucun indicateur de danger n'avait été signalé lors de ce processus.

Les quelque 450 substances restantes étaient celles pour lesquelles les résultats du SAGPrS ou de l'EPER de 2019 ne concordaient pas. Dans ce dernier sous-ensemble, les différences entre les résultats de l'EPER de 2019 et ceux du SAGPrS s'expliquent par diverses raisons. En définitive, ces raisons se résument à une évaluation supplémentaire des indicateurs existants lors de l'étape de triage et d'examen approfondi de la portée dans l'EPER de 2019 (par exemple la prise en compte des mesures de gestion des risques déjà en place).

#### 8.2.3.3.2 Résultats de la formulation du problème dans l'EPER de 2019

Dans le cadre de cet exercice de validation, on a également comparé les résultats du SAGPrS pour un sous-ensemble de 67 substances pour lesquelles l'EPER de 2019 avait donné des résultats de type « examen approfondi de la portée et formulation du

problème ». Le SAGPrS avait également attribué à un peu moins de 65 % de ces substances (43 sur 67) une priorité globale modérée ou supérieure. Toutes ces substances ont été jugées prioritaires pour la santé humaine par Santé Canada, et à cet égard, les résultats des 2 approches concordent. On a étudié les raisons pour lesquelles les 24 substances restantes sur les 67 n'ont pas été jugées prioritaires par le SAGPrS afin de mieux comprendre les aspects perfectibles du SAGPrS, ou comment le rôle du triage supplémentaire dans l'EPER, après l'exécution du SAGPrS, pourrait avoir été un facteur. Sur les 24 substances restantes, 20 avaient été ajoutées comme membres à un groupe, d'après une lecture croisée ou le jugement d'un expert au cours de l'étape « examen approfondi de la portée et formulation du problème » de l'EPER. Pour ce qui est des 4 substances restantes, on a jugé qu'il s'agissait de priorités pour l'environnement et que la formulation du problème relevait d'Environnement et Changement climatique Canada. Santé Canada a estimé que ces substances présentaient des indicateurs d'exposition directe dans l'examen de l'EPER de 2019, mais ne présentaient aucun indicateur de danger pour la santé humaine justifiant la priorisation. Dans l'ensemble, les résultats du SAGPrS concordent avec ceux de l'EPER de 2019, et la plupart des divergences relevées reflètent le travail de suivi entrepris dans le cadre de l'EPER de 2019 afin de mieux cadrer, trier et grouper des substances après l'examen préalable dans le but de déterminer la présence d'indicateurs de danger et d'exposition.

### 8.3 Résultats détaillés du SAGPrS

Les résultats détaillés du flux de travail du SAGPrS se trouvent dans une feuille de calcul fournie à titre de document d'appui au présent DAS.