



Document sur l'approche scientifique - Ratio de l'exposition bioactive :

L'application à l'établissement des priorités et à l'évaluation des risques

Mises à jour techniques



Santé Canada

Août 2026



Gouvernement
du Canada

Government
of Canada



Canada

N° de cat. : En84-402/2026F-PDF
ISBN : 978-1-100-00082-4
EC2026

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
Ligne sans frais : 1-800-668-6767
Courriel : enviroinfo@ec.gc.ca

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par la ministre de l'Environnement, du Changement climatique et de la Nature, 2026

Also available in English

Table des matières

1. Introduction	4
1.1 Contexte	4
2. Méthodes	4
2.1 Aperçu de l'approche générale	4
2.2 Mises à jour	5
2.2.1 Bases de données et outils	5
2.2.2 Critères de filtrage des essais in vitro	7
2.2.3 Prise en compte de la distribution in vitro	10
3. Résultats	12
4. Discussion	16
5. Bibliographie	18

1. Introduction

1.1 Contexte

En juillet 2025, Santé Canada (SC) et Environnement et Changement climatique Canada (ECCC) ont publié une [stratégie](#) pour orienter les initiatives continues visant à remplacer, à réduire ou à raffiner les essais de toxicité sur les vertébrés, dans la mesure du possible (c.-à-d. dans la mesure du possible et si cela est justifié scientifiquement) au titre de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE). En mars 2021, conformément à ces initiatives continues, Santé Canada a publié le document sur l'approche scientifique intitulé *Ratio de l'exposition bioactive : L'application à l'établissement des priorités et l'évaluation des risques*, publication qui a été suivie d'une consultation publique de 60 jours (Santé Canada, 2021). Les commentaires reçus au cours de la consultation publique de 60 jours et les réponses du gouvernement sont présentés dans le résumé des commentaires du public.

Le présent document sur l'approche scientifique (DAS) montre l'utilité des données sur la bioactivité in vitro dans l'établissement des priorités et l'évaluation quantitative des risques pour la santé humaine. Cependant, l'approche est considérée comme dynamique et continuera à évoluer à mesure que de nouvelles sources de données seront disponibles et que les travaux de recherche progresseront. Ce document présente les modifications et les mises à jour apportées à l'approche globale du ratio bioactivité sur exposition (B/E) depuis la première édition du DAS, publiée en 2021 (Santé Canada, 2021). Certaines modifications ont été apportées en réponse aux commentaires du public sur l'approche, tandis que d'autres concernent les progrès réalisés dans l'interprétation et l'utilisation des données in vitro pour calculer le seuil de bioactivité. Les révisions concernent trois grands domaines, à savoir : les mises à jour des versions des bases de données et des outils, les modifications aux critères de filtrage des essais in vitro et la prise en compte de la distribution in vitro.

2. Méthodes

2.1 Aperçu de l'approche générale

Pour connaître le potentiel d'une substance de causer des effets sur la santé humaine, une évaluation des risques permet de déterminer la concentration causant des effets nocifs sur la santé (c.-à-d. point de départ), d'appliquer des facteurs pour tenir compte des sources d'incertitudes et de déterminer le risque en comparant les valeurs estimatives de l'exposition humaine à cette concentration. Les effets sur la santé sont considérés comme nocifs s'ils entraînent une altération fonctionnelle ou des lésions pathologiques pouvant raccourcir la durée de vie de l'organisme, nuire à sa capacité de se reproduire ou réduire sa capacité de répondre à des difficultés additionnelles (US EPA, 2011; Lewis et coll., 2002; PISC, 2004). En revanche, l'approche du ratio B/E présentée ici fait appel à des essais in vitro pour calculer un point de départ moléculaire (point de départ fondé sur la bioactivité), mais ne détermine pas nécessairement une concentration à laquelle certains effets nocifs pour la santé pourraient se produire. Elle tient plutôt compte des perturbations observées dans les essais in vitro évaluant un large éventail de cibles biochimiques et cellulaires qui peuvent être à l'origine des activités constituant une voie menant à des effets nocifs, mais qui ne sont pas, en tant que telles,

indicatrices d'un effet nocif défini pour la santé. Ces premières perturbations biologiques devraient se produire à des concentrations inférieures aux doses auxquelles les effets nocifs pour la santé se manifestent, en aval, après une exposition in vivo de longue durée (Becker et coll., 2015; Honda et coll., 2019).

Pour calculer le point de départ fondé sur la bioactivité, il faut sélectionner une concentration seuil observée dans l'ensemble des essais in vitro ainsi que les paramètres métaboliques d'une population pour l'extrapolation des données in vitro aux données in vivo (EIVIV). Ainsi, le point de départ fondé sur la bioactivité peut être adapté en fonction de l'objectif principal de l'utilisation prévue. La prémisse de l'approche présentée ici est que la concentration minimale, correspondant à un seuil de bioactivité observé dans un large éventail d'essais in vitro, peut être utilisée dans l'extrapolation des données in vitro aux données in vivo (EIVIV) pour estimer un point de départ de substitution (point de départ fondé sur la bioactivité) favorisant la protection de la population générale. Dans cette approche, comme des hypothèses prudentes sont appliquées, le point de départ fondé sur la bioactivité est censé être une valeur estimative protectrice de concentrations causant un effet, qui pourraient être mesurées in vivo, quelle que soit l'activité biologique ou la voie menant à des effets nocifs en cause (Paul Friedman et coll., 2020; Paul Friedman et coll., 2025). La valeur de la bioactivité in vitro provient de la base de données Toxcast et, bien que de nombreux essais biochimiques et cellulaires soient examinés, cette base de données ne contient pas toutes les cibles ni tous les processus biologiques.

Les méthodes de calcul du point de départ fondé sur la bioactivité sont semblables aux méthodes décrites par Paul Friedman et coll. (2020). Un flux de travail générique a été élaboré, dont les grandes étapes sont les suivantes :

- 1) extraire, de la base de données Toxcast, les données sur la bioactivité de chaque substance chimique d'intérêt;
- 2) appliquer des critères de filtrage pour éliminer, de la courbe ajustée des données Toxcast dont l'information quantitative peut être moins pertinente, les valeurs CA_{50} .
- 3) calculer la valeur au 5^e centile de la distribution des valeurs de CA_{50} des paramètres d'essai avec activité pour obtenir un seuil de bioactivité in vitro par substance chimique.
- 4) Utiliser le progiciel écrit en R de modélisation de la toxicocinétique à haut rendement (TCHR) pour estimer une dose équivalente administrée correspondant au seuil de bioactivité in vitro pour obtenir le point de départ fondé sur la bioactivité.

Bien que les grandes étapes restent en grande partie les mêmes que celles publiées dans le DAS original, certains changements, décrits en détail ci-dessous, ont été apportés à leur exécution.

2.2 Mises à jour

2.2.1 Bases de données et outils

Base de données ToxCast

Des mises à jour importantes ont été apportées dans la dernière édition de la base de données ToxCast appelée invitroDB, version 4.1. La nouvelle base de données constitue une amélioration de la façon dont les données sont stockées et analysées pour l'étude des effets

des substances chimiques. Un nouveau concept de base de données a été élaboré à l'aide de progiciels écrits en R améliorés (tcplFit2, tcpl v3.0.1) qui améliorent la cohérence de l'ajustement des courbes et de la détermination de l'activité en fonction de plusieurs concentrations. En plus de l'amélioration de l'ajustement des courbes dose-réponse, les mises à jour de la base de données comprennent des changements aux indicateurs de mise en garde et aux calculs de cytotoxicité. Les détails des mises à jour de la base de données et leur incidence sur les nouveaux résultats ont été étudiés par Feshuk et coll. (2023).

Le changement le plus important dans la mise à jour est une diminution notable du nombre total de courbes des paramètres d'essai de la version 3.5 à la version 4.1 d'InvitroDB. La nouvelle capacité de modélisation de tcplFit2 pour traiter les ensembles de données dose-réponse bidirectionnelles ou unidirectionnelles ne nécessite plus l'ajustement de courbes redondant dans la version précédente de la base de données. Les modèles d'ajustement des courbes visant à évaluer l'ensemble de données concentration-réponse, y compris les modèles polynômes pour les courbes bidirectionnelles, sont passés de 2 à 7. Les travaux de modélisation antérieurs ont nécessité deux itérations de l'ajustement des courbes doses-réponses bidirectionnelles, car, dans les anciens modèles, l'ajustement ne pouvait se faire que de manière unidirectionnelle. En plus des multiples modèles d'ajustement de courbes estimant la concentration requise pour obtenir 50 % de l'activité maximale (CA_{50}), les calculs de la concentration repère (CR) ont également été ajoutés à la dernière version de la base de données.

EIVIV faisant appel au progiciel écrit en R de modélisation de la TCHR

Un élément essentiel du calcul du point de départ fondé sur la bioactivité est le calcul de la dose équivalente administrée (DEA) à l'aide de la toxicocinétique à l'état d'équilibre et de l'EIVIV de la concentration seuil fondée sur la bioactivité in vitro. Une mise à jour a été apportée à l'approche pour utiliser la dernière édition de la version 2.3 du progiciel écrit en R de modélisation de la TCHR de l'US EPA (Pearce et coll., 2017; Breen et coll., 2021) pour extrapoler les concentrations fondées sur la bioactivité in vitro en doses in vivo. En plus des corrections apportées aux équations des modèles informatiques et aux algorithmes de simulation, des valeurs toxicocinétiques ont été ajoutées à des centaines, voire des milliers de produits chimiques, selon le paramètre. Des données empiriques in vitro sur des centaines de produits chimiques ont été obtenues en matière de perméabilité membranaire des cellules Caco-2, d'ingestion (voie orale), de liaison sanguine ou plasmatique (fraction non liée aux protéines du plasma ou F_{up}) et de clairance intrinsèque (Cl_{int}). De plus, les modèles de régression computationnelle et les relations quantitatives structure-propriété (version 2.9 du modèle OPERA, Dawson et coll., 2021; Pradeep et coll., 2020) contribuent à déterminer les paramètres toxicocinétiques de milliers de produits chimiques, notamment des produits chimiques pour lesquels il n'existe aucune valeur empirique pour la F_{up} et la Cl_{int} .

Tous les calculs de points de départ fondés sur la bioactivité ont été faits à l'aide de la même méthode que celle décrite dans le DAS original (Santé Canada, 2021). Les facteurs d'échelle des concentrations in vitro à in vivo ont été obtenus à l'aide du ratio de la concentration sanguine humaine modélisée à l'état d'équilibre sur la dose normalisée de 1 mg/kg/jour (Wetmore et coll., 2015). Pour ce travail, les concentrations à l'état d'équilibre ont été obtenues par simulation à l'aide d'un modèle à trois compartiments de l'exposition par voie orale, provenant du plus récent progiciel écrit en R de modélisation de la TCHR. Bien que la méthode de calcul soit restée la même, de nouvelles valeurs de points de départ fondés sur la bioactivité

ont été calculées par suite de révisions des algorithmes de calcul mis à jour dans le plus récent progiciel écrit en R de modélisation de la TCHR. Ces points de départ fondés sur la bioactivité ont ensuite été comparés aux concentrations d'exposition pour obtenir le ratio B/E.

2.2.2 Critères de filtrage des essais in vitro

Un aspect essentiel de l'approche fondée sur la bioactivité consiste à examiner chaque courbe concentration-réponse des essais ToxCast sur les produits chimiques et les valeurs de CA_{50} respectives qui constituent la distribution totale globale des résultats utilisés pour déterminer la valeur au 5^e centile, qui représente le seuil de la bioactivité. Les valeurs au 5^e centile de la CA_{50} peuvent varier en fonction de résultats intempestifs et de courbes concentration-réponse qui ne représentent pas la réponse réelle d'un produit chimique dans chaque essai.

Modification des règles de filtrage antérieures

Dans l'approche initiale, les critères de filtrage génériques des essais de détermination de l'activité visaient à éliminer les résultats d'activité moins reproductibles ou moins fiables, et les valeurs de CA_{50} respectives étaient utilisées dans le but de quantifier le point de départ fondé sur la bioactivité. La première partie du processus de filtrage permet d'éliminer les essais associés à au moins trois indications de mise en garde et à un pourcentage d'activité (c'est-à-dire la proportion, en pourcentage, sur 1 000 cycles d'ajustement de courbe par méthode bootstrap, associée à une activité) de moins de 50 % (les deux conditions devant être remplies pour que le filtre s'applique). La dernière version du logiciel tcpl ne permet pas de déterminer l'activité discrète dans un essai donné, mais utilise plutôt une valeur continue qui repose sur le produit de trois poids proportionnels : au moins une réponse médiane dépasse le seuil, le sommet de la courbe ajustée est supérieur au seuil et le modèle gagnant n'est pas adapté au bruit de fond (c.-à-d. le critère d'information d'Akaike du modèle gagnant est inférieur à celui du modèle constant). Comme le suggère le manuel sur le logiciel tcpl, lorsque l'activité estimative dépasse 0,9, le produit chimique est considéré comme « actif » dans l'essai donné. Le pourcentage d'activité n'est plus utilisé comme méthode d'élimination des essais et le seuil de la valeur continue, supérieur à 0,9, est maintenant utilisé. La présence d'au moins trois indications de mise en garde est toujours requise pour éliminer des essais de la distribution des valeurs de CA_{50} pour déterminer la valeur au 5^e centile.

La deuxième étape du processus de filtrage consiste à éliminer les catégories 36 et 45 d'ajustements de courbes du logiciel tcpl. La catégorie 36 correspond aux ajustements du modèle de Hill dont le sommet (sommet de l'ajustement de courbes) est inférieur ou égal à 1,2 fois le seuil d'une réponse positive et à une valeur de CA_{50} inférieure ou égale à la limite inférieure de la gamme de concentrations évaluées. En d'autres termes, la réponse maximale ajustée (ou l'efficacité) n'est que légèrement supérieure au seuil lorsqu'un essai est considéré comme présentant une activité et lorsque la valeur estimative de CA_{50} est inférieure à la plus faible concentration évaluée. De même, la catégorie 45 répond aux mêmes critères, mais pour un ajustement du modèle gain-perte. Ces catégories d'ajustement sont considérées comme moins pertinentes en matière d'informations quantitatives, car l'efficacité est limite et la valeur estimative de la CA_{50} se situe dans une gamme de concentrations dans laquelle aucune donnée réelle ne permet de déterminer la pente de la courbe. Dans la dernière version du logiciel tcpl, le processus visant à déterminer les catégories d'ajustement a été modifié pour tenir compte d'un plus grand nombre de modèles d'ajustement de courbes. Des changements ont été apportés pour ajouter des modèles aux modèles constants, modèle de Hill et modèle

gain-perte, et la numérotation des catégories d'ajustement a été modifiée en conséquence. Une approche plus générique par catégorie d'ajustement est maintenant appliquée à tous les modèles. La catégorie d'ajustement repose en grande partie sur l'efficacité relative et, dans le cas des réponses actives, l'emplacement de la CA_{50} et la concentration correspondant à une activité de 95 % (valeur estimative de la concentration requise pour obtenir 95 % de l'activité maximale, CA_{95}) par rapport à la gamme des concentrations d'essais. À l'aide de la nouvelle numérotation des catégories d'ajustement, les catégories d'ajustement 36 et 40 sont appliquées pour alimenter les essais, car la CA_{50} est inférieure ou égale à la concentration minimale d'essai et peut indiquer des valeurs de CA_{50} qui sont moins pertinentes en matière d'informations quantitatives que les valeurs de CA_{50} de la gamme de concentrations examinée.

Filtres de cytotoxicité

Dans le premier DAS, la cytotoxicité n'a pas été prise en compte lors de l'élimination des valeurs de CA_{50} dans les essais ToxCast avec activité. Il est possible qu'une partie de la bioactivité observée dans la distribution des essais avec activité soit faussée par la cytotoxicité et le phénomène de « manifestation soudaine », dans lequel un grand nombre d'essais se mettent à présenter une activité à l'approche des concentrations causant une cytotoxicité. Il est possible que cela entraîne une augmentation de la valeur déterminée au 5^e centile de la CA_{50} . Ainsi, pour réduire cette possibilité, une approche par étapes a été conçue pour éliminer les valeurs de CA_{50} qui sont supérieures aux concentrations causant probablement une cytotoxicité.

La première étape du filtrage en fonction de la cytotoxicité consiste à éliminer les essais de la distribution dans lesquels la CA_{50} est supérieure à la CA_{50} minimale de l'essai de cytotoxicité correspondant provenant de la même plateforme source des essais. Par exemple, si la valeur de la CA_{50} de l'essai d'ACEA Biosciences, qui mesure l'activité antagoniste à l'égard du récepteur des androgènes (ACE_AR_antagonist), est supérieure à la valeur minimale de la CA_{50} de l'essai d'ACEA Biosciences qui mesure la cytotoxicité dans le même système d'essais (ACEA_AR_agonist_AUC_viability), alors cet essai est retiré de la distribution des essais avec activité utilisés pour calculer le seuil de bioactivité. Il n'est pas toujours possible de faire correspondre un à un les essais de cytotoxicité dans une plateforme source d'essais. Par conséquent, en ce qui concerne le filtre de cytotoxicité de deuxième niveau, les essais sont éliminés de la distribution dans laquelle la CA_{50} est supérieure à la CA_{50} médiane de la collection d'essais de cytotoxicité effectués avec la même lignée cellulaire. Enfin, lorsqu'aucune correspondance n'a été trouvée dans les essais de cytotoxicité fondés sur une lignée cellulaire, les essais sont éliminés de la distribution si la valeur de CA_{50} de l'essai donné est supérieure à la valeur médiane de la CA_{50} déterminée dans l'ensemble des essais ToxCast de « manifestation soudaine ». Les filtres de cytotoxicité à plusieurs niveaux sont appliqués par étapes. Dans cette approche, la cytotoxicité est examinée en établissant la meilleure correspondance possible pour une paire essai-produit chimique donnée.

Autres filtres mis au point par le National Toxicology Program

Integrated Chemical Environment (ICE) offre une expérience en ligne pour étudier des données sur la toxicité organisées, outre des outils informatiques. Son processus d'organisation solide permet de traiter les incohérences des données empiriques ou les écarts dans l'interprétation des résultats. Ces incohérences peuvent être dues à des différences dans les unités déclarées, la description des effets (utilisation de synonymes) ou les méthodes appliquées, parce que les

approches ne sont pas uniformisées. Ces processus d'organisation garantissent que les données sont bien structurées et fiables pour étayer les évaluations des risques pour la santé humaine associés aux produits chimiques.

Le National Toxicology Program (NTP) a appliqué aux bases de données, comme les bases de données ToxCast (invitroDB 4.2) de l'US EPA, un processus d'organisation rigoureux au moyen d'approches automatisées et du jugement d'experts, les résultats de l'exercice étant accessibles dans [ICE](#) (connus sous le nom de données cHTS). Dans diverses analyses réalisées par ICE, l'organisation des données améliore également l'intégrité des données, y compris les flux de travail externes. En ce qui a trait à la plus récente mise à jour de l'approche de Santé Canada, le processus d'organisation des données cHTS suivant a été appliqué pour exclure ou compléter l'information concernant les données suspectes.

Les résultats d'activité d'InvitroDB ont été attribués une fois que le modèle d'ajustement optimal de courbes correspondait à une relation dose-réponse et qu'il dépassait le seuil d'activité minimale. Pour ces résultats d'activité, ICE a ajouté le résultat « Flag-Omit » aux données cHTS lorsque les ajustements de modèles étaient douteux pour les raisons suivantes (Release Notes, version 4.2, ICE, juillet 2025) :

- tous les résultats d'activité dont l'efficacité est inférieure à 50 % dans les essais biochimiques sans cellules de NovaScreen (NVS);
- tous les résultats d'activité dans lesquels seule la plus faible concentration d'essai a dépassé le seuil d'activité de l'essai, dans les essais Tox21 de NCATS;
- tous les résultats d'activité dans lesquels une seule concentration moyenne présentait une activité supérieure au seuil d'activité;
- tous les résultats d'activité pour lesquels le résultat de l'extrapolation de la CA_{50} était inférieur à la gamme des concentrations d'essai;
- tous les résultats d'activité pour lesquels le résultat de l'extrapolation de la CA_{50} était supérieur à la gamme des concentrations d'essai;
- la direction de la courbe ne correspond pas à la direction prévue de l'analyse, ce qui entraîne un résultat d'activité négatif;
- tous les résultats d'activité présentant des indicateurs, provenant du pipeline d'analyse tcpl, qui semblent indiquer une efficacité limite et, probablement, un surajustement (indicateurs 11 et 16).

Les données cHTS ont également permis d'omettre les essais d'InvitroDB réalisés avec le poisson-zèbre au laboratoire Tanguay et les paramètres d'essai Tox21 comprenant l'affichage de canaux. Les essais sur le poisson-zèbre ont été omis, car les modèles d'EIVIV n'ont été conçus que pour la physiologie des mammifères. En ce qui concerne la révision du calcul des points de départ fondés sur la bioactivité, à l'aide d'une version récente d'invitroDB (4.1), sur les 3 000 entrées filtrées avant l'organisation à ce degré, seules 140 ont été exclues pour les raisons mentionnées ci-dessus.

Les données cHTS comprennent également des indicateurs de contrôle de la qualité (CQ) des produits chimiques qui sont comparés à la base de données InvitroDB. Les données de CQ provenant du navigateur des données Tripod Tox21 du NCATS (consultées en mars 2021) ont, dans la mesure du possible, été comparées aux données de chaque échantillon ou produit chimique. De mauvaises notes de CQ ont été données pour une pureté partielle (< 50 %), une faible concentration, une mauvaise détection par analyse ou une masse moléculaire mal

déterminée. Les essais présentant de mauvaises notes de CQ ont ensuite été étiquetés « QC-Omit » et éliminés de la base de données ICE.

Les indicateurs d'interférence technologique sont utilisés pour indiquer si les réponses à l'essai peuvent varier en raison de l'interaction du produit chimique avec la technologie utilisée pour l'essai plutôt qu'en raison d'une véritable bioactivité. Les lectures de luminescence ou de fluorescence des échantillons peuvent être affectées par des interférences technologiques, entraînant de faux signaux. Dans les données cHTS, ces indicateurs sont distincts de QC-Omit et de Flag-Omit en ce sens qu'ils fournissent des informations supplémentaires et n'affectent pas les résultats d'activité.

Dans notre révision du calcul du point de départ fondé sur la bioactivité, les essais présentant de mauvaises notes de CQ n'ont pas été exclus, puisque ces enjeux ont probablement été traités dans la plus récente version d'invitroDB (4.1). Parmi les 3 000 entrées sélectionnées jusqu'à ce stade, plus de 700 étaient associées à de mauvaises notes de CQ, selon le processus d'organisation d'ICE. Les indicateurs d'interférence ont également été notés, mais les entrées présentant de mauvaises notes n'ont pas été exclues de la base de données invitroDB révisée. Parmi les 3 000 entrées filtrées, 800 ont été marquées pour cause d'interférence. La plupart des interférences étaient dues aux signaux de la luciférase voisine. Bien que l'approche mise à jour ne permette pas d'éliminer automatiquement les courbes d'essai en fonction des indicateurs QC-Omit et d'interférence technologique, ces indicateurs ont été ajoutés à titre d'information supplémentaire et seront pris en compte manuellement lors de l'application de l'approche lors de l'utilisation future des données ToxCast.

2.2.3 Prise en compte de la distribution in vitro

Selon l'approche décrite dans le DAS original, la concentration totale présumée (c.-à-d. nominale) dans les milieux, provenant des essais in vitro, est utilisée comme mesure de la bioactivité à reporter dans les calculs de l'EIVIV et des points de départ fondés sur la bioactivité. Au cours des 10 dernières années, un nombre important de données probantes, issues de la modélisation et de l'analyse des données, ont été publiées dans la littérature scientifique évaluée par les pairs, pour montrer que la concentration nominale in vitro n'est peut-être pas la meilleure mesure pour l'extrapolation de toutes les substances (Armitage et coll., 2014; Fischer et coll., 2017; Casey et coll., 2018; Fischer et coll., 2019; Henneberger et coll., 2019; Escher et coll., 2020; Fischer et coll., 2020; Henneberger et coll., 2020; Huchthausen et coll., 2020). Les systèmes d'essai in vitro sont des environnements à composantes multiples, et les produits chimiques peuvent être répartis différemment dans ces systèmes en fonction de leurs propriétés et de celles du système d'essai (NAS, 2017; Armitage et coll., 2014; Fischer et coll., 2017). Par exemple, il est possible que les concentrations des produits chimiques non liés, dans un système d'essai, soient plus faibles en raison de la sorption sur les composants du système d'essai (par exemple, protéines plasmatiques ou lipides, parois des vaisseaux). De plus, il peut y avoir moins de produits chimiques non liés dissous dans le système d'essai, car certains produits chimiques se répartiront plus facilement dans l'espace libre selon leur volatilité (Armitage et coll., 2014; Fischer et coll., 2017). En outre, des compositions d'essais différentes peuvent également fausser l'interprétation de l'activité relative et du danger, d'un essai à l'autre, pour le même produit chimique, et lors de la comparaison de différents produits chimiques. Ces facteurs peuvent avoir une incidence sur l'interprétation de la concentration d'un produit chimique présentant une bioactivité et peuvent finalement conduire à une évaluation moins

précise de la bioactivité potentielle dans la population et des effets possibles sur la santé (Casey et coll., 2018).

Par conséquent, dans l'élaboration de l'approche du ratio B/E, pour l'utilisation des données sur la toxicité in vitro, il est essentiel d'analyser les enjeux liés à la répartition in vitro et de déterminer l'incidence possible sur l'activité fondée sur la bioactivité concernant les activités d'évaluation et d'établissement des priorités fondées sur les risques.

Pour tenir compte de la répartition in vitro, un modèle de bilan massique in vitro (IV-MBM) a été mis au point par Armitage et ses collègues en 2014 en tant qu'outil relativement simple et efficace, facilement paramétrable, conçu pour un éventail de produits chimiques organiques et d'essais biologiques in vitro. Il a récemment été mis à niveau pour tenir compte de la sorption sur les matières plastiques (parois de contenants) et permettre à l'utilisateur de faire des simulations de produits chimiques organiques ionisables en plus des produits chimiques neutres. Le modèle peut être paramétré pour différents essais biologiques (si ces paramètres sont connus) et nécessite des propriétés physico-chimiques et la concentration nominale comme paramètres d'entrée. Le modèle IV-MBM calcule la distribution de masse à l'équilibre et à l'état d'équilibre d'un produit chimique dans un système d'essai in vitro, y compris la concentration dans l'espace libre (air), la concentration dissoute (forme libre) dans la phase aqueuse, la concentration cellulaire et la concentration dans la membrane cellulaire. Ces calculs initiaux sont ensuite utilisés pour calculer un facteur d'appauvrissement (FA) propre à la substance chimique et à l'essai, qui est le rapport entre la concentration nominale et la concentration de la molécule libre dissoute ($FA = C_{NOM}/C_{libre}$), et le facteur d'enrichissement (FE), qui est le rapport entre la concentration cellulaire et la concentration nominale ($FE = C_{CELL}/C_{NOM}$). Le modèle peut également indiquer le moment auquel la volatilisation du produit chimique dans l'espace libre est élevée, lorsque le produit chimique administré peut dépasser la solubilité du système (c.-à-d. lorsqu'il y a saturation et précipitation du produit chimique pur) et lorsque les concentrations dans les membranes cellulaires approchent ou dépassent les valeurs correspondant à la toxicité de base. La C_{LIBRE} peut être la meilleure mesure pour comparer l'activité relative des produits chimiques dans un système d'essai et entre les systèmes. Les valeurs calculées de ces paramètres peuvent être utilisées pour adapter le calcul du seuil de bioactivité in vitro.

Pour appliquer le modèle IV-MBM, certains paramètres d'essai sont nécessaires, comme la teneur en lipides totaux, la masse par cellule, la densité d'ensemencement initiale, la teneur en protéines totales et la fraction volumique de sérum de veau fœtal. Les paramètres d'essai ne sont pas tous disponibles pour les essais ToxCast utilisés dans l'approche du ratio B/E.

Pour évaluer l'incidence de la distribution in vitro sur le calcul du seuil de bioactivité in vitro, un projet pilote a été réalisé en collaboration avec Arnot Research and Consulting, à l'aide d'un sous-ensemble d'essais ToxCast dans lesquels une activité a été observée chez 851 des produits chimiques figurant sur la Liste intérieure des substances (LIS) du Canada. Les résultats généraux, concernant les produits chimiques de la LIS examinés, concordent avec ceux des publications antérieures évaluées par des pairs en ce sens que les FA et les FE de certains produits chimiques peuvent être très élevés, de sorte que l'hypothèse selon laquelle la concentration nominale est suffisante pour comparer le danger chimique (activité) et extrapoler, dans les évaluations fondées sur les risques, peut être moins fiable. Les FA peuvent être supérieurs à 1 000 pour un grand nombre de produits chimiques inscrits sur la LIS et sont supérieurs de plus de 10 ordres de grandeur.

Le projet pilote a permis de dégager des conclusions généralisables. Tout d'abord, dans un essai ToxCast général, les produits chimiques organiques neutres dont le log K_{oe} est supérieur à 4 et/ou le log K_{ae} est supérieur à -1 devraient présenter des FA supérieurs à 10. De plus, les FE seront les plus élevés pour les produits chimiques hydrophobes (log K_{oe} supérieur à 4) dans des essais sur des cellules riches en lipides avec un milieu pauvre en sérum de veau fœtal. Parmi les autres résultats intéressants et significatifs, notons qu'une fraction des produits chimiques de la LIS dans les essais examinés (~5 % à 10 %) présentait des CA_{50} dont la concentration initiale prévue dans l'eau dépasse la solubilité dans l'eau, et environ moins de 1 % à 5 % des produits chimiques dans les simulations d'essais devraient être présents en grande partie dans l'espace libre ($\geq 2/3$ de la dose administrée) de l'ensemble des essais sélectionnés, mais pas dans le milieu d'essai auquel les cellules sont exposées (c.-à-d. un « enjeu de volatilité »).

En s'appuyant sur les résultats de l'étude pilote, les travaux se poursuivront pour recueillir les valeurs des paramètres d'essai ToxCast pertinents afin d'appliquer l'IV-MBM. Entre-temps, il est généralement admis qu'une plus grande incertitude s'applique aux produits chimiques, dont l'hydrophobie ou la volatilité est élevée, ce qui souligne l'importance de caractériser les produits chimiques et de déterminer leur adéquation avec un système d'essai donné avant l'analyse.

3. Résultats

Après avoir adapté l'approche de bioactivité précédente, publiée dans le DAS original, pour tenir compte des mises à jour de la base de données et des nouveaux critères de filtrage, de nombreux produits chimiques évalués n'ont été que marginalement affectés (représentant moins d'une unité logarithmique) en ce qui concerne le calcul des points de départ fondés sur la bioactivité (figure 3-1). Les augmentations (en mg/kg p.c./j) des points de départ fondés sur la bioactivité ont été les plus élevées pour l'acide 10-undécénoïque, l'o-crésol, la N-hydroxy-2-butanamine, Bis(2-ethylhexyl)-hexanedioat, et le 1-vinyl-2-pyrrolidinone (c.-à-d. moins prudent). Les diminutions des points de départ fondés sur la bioactivité ont été les plus importantes pour le 1-chloro-2-[2,2-dichloro-1-(4-chlorophényl)éthyl]benzène, le résorcinol et 1,2,3,5-Tetrachlorobenzène (c.-à-d. plus prudent).

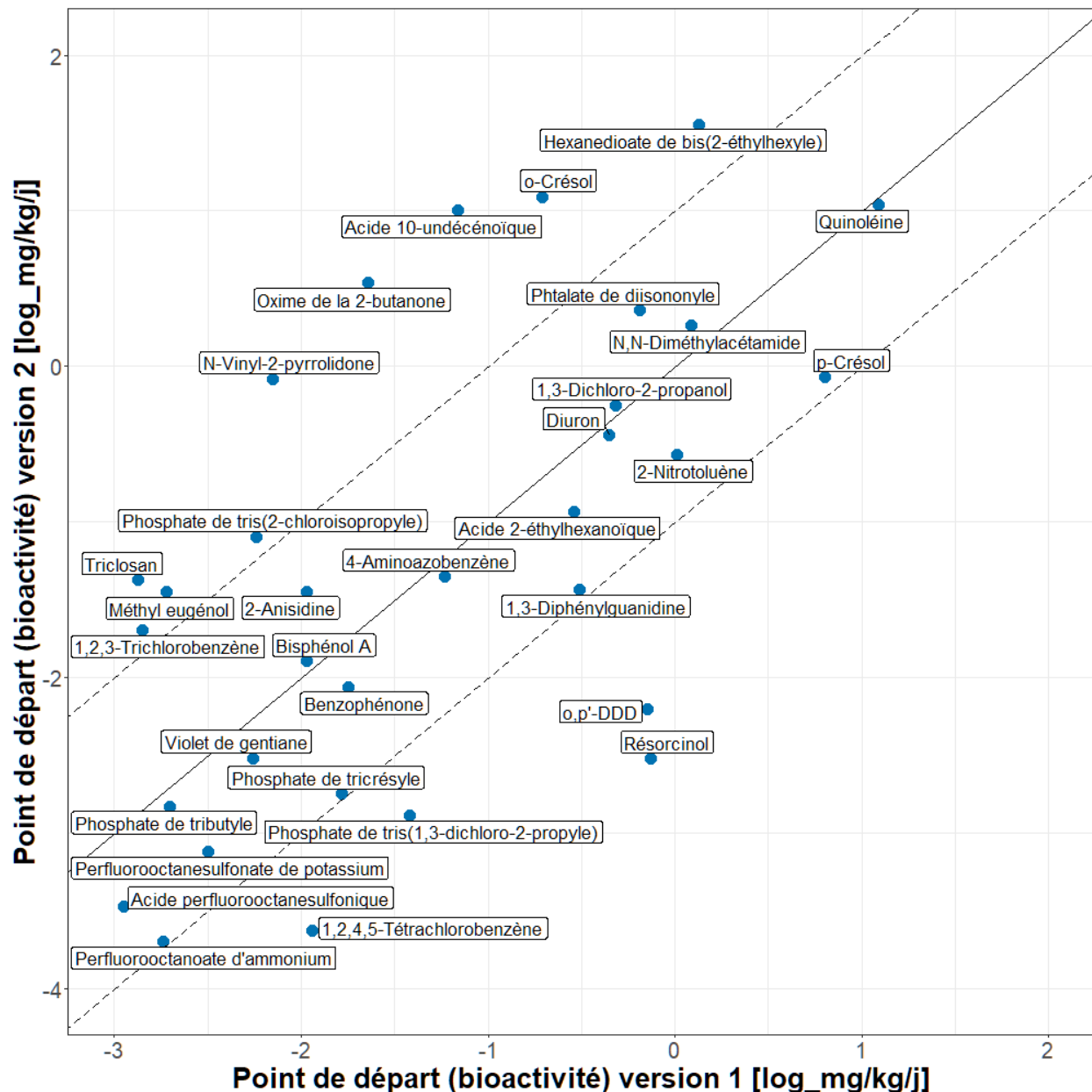


Figure 0-1. Comparaison des points de départ fondés sur la bioactivité, calculés à l'aide de l'approche décrite dans le DAS original (version 1), avec les valeurs mises à jour proposées dans le présent document de mise à jour technique (version 2). La ligne continue indique l'unité des deux approches; les lignes pointillées indiquent un écart de plus ou moins une unité logarithmique.

Lorsque l'on compare le point de départ minimal classique à celui des évaluations recensées, le point de départ fondé sur la bioactivité, obtenu à l'aide de l'approche révisée, était inférieur au point de départ minimal classique (c.-à-d. la DSE[N]O ou DME[N]O la plus faible) établi dans l'évaluation des risques pour ~91 % des 43 substances chimiques visées par l'étude de cas (c.-à-d. rapport log₁₀ points de départ supérieur à 0) (figure 3-2). Cette proportion est conforme aux

résultats antérieurs du DAS original. La valeur médiane du rapport $\log_{10}$ du point de départ était de 1,79, ce qui est légèrement inférieur à la valeur du DAS original (2,24), mais elle est du même ordre de grandeur. Cette valeur médiane se traduit par un point de départ fondé sur la bioactivité inférieur d'environ 100 fois au point de départ classique, sur une échelle arithmétique. Quatre produits chimiques présentaient des valeurs du point de départ minimal classique inférieures à celles du point de départ fondé sur la bioactivité (2-furaldéhyde, bisphénol A, 3-chloro-1-propène et diisononyl phthalate). Dans le DAS original, le bisphénol A et le 3-chloro-1-propène n'avaient pas non plus de point de départ fondé sur la bioactivité qui soit protecteur (voir le DAS pour des précisions).

Les ratios B/E de 38 substances ont été déterminés en comparant les valeurs du point de départ fondé sur la bioactivité avec celles de l'exposition maximale de chaque produit chimique provenant de leur évaluation des risques respective. Sur une échelle logarithmique, la mesure de comparaison entre les deux valeurs est le $\log_{10}$ du ratio B/E, qui est la différence entre la valeur du $\log_{10}$ du point de départ fondé sur la bioactivité et la valeur du $\log_{10}$ de l'exposition (c.-à-d. $\log_{10}$ du ratio B/E = $\log_{10}$ du point de départ fondé sur la bioactivité - $\log_{10}$ de l'exposition et ratio B/E = point de départ fondé sur la bioactivité/exposition).

Des 38 substances, 11 substances présentaient un $\log_{10}$ du ratio B/E inférieur à 0, ce qui indique que l'exposition dépasse le point de départ fondé sur la bioactivité. Pour 16 substances, le ratio se situait entre 0 et 2, ce qui indique que l'exposition est à moins de 2 ordres de grandeur du point de départ fondé sur la bioactivité. Les 11 autres substances présentaient un $\log_{10}$ du ratio B/E supérieur à 2. (Figure 3-3). Dans certains cas, les faibles valeurs de $\log_{10}$ du ratio B/E (par exemple, inférieures à 2) étaient principalement dues à des valeurs d'exposition élevées (par exemple, le 2,2-bis(2-éthylhexyl)hexanedioate), tandis que dans d'autres cas, une faible valeur de $\log_{10}$ du ratio B/E était attribuable à un point de départ fondé sur la bioactivité très faible (par exemple, le phosphate de *tris*(2-méthylphényle)). Six des sept substances pour lesquelles on dispose de données sur l'exposition, et qui avaient été initialement considérées comme un risque pour la santé humaine au sens de l'alinéa 64c) de la LCPE, ont été associées à une valeur de $\log_{10}$ du ratio B/E inférieure à 2. La quinoléine, dont on a également conclu qu'elle répondait au critère énoncé à l'alinéa 64c) de la LCPE, avait une valeur de $\log_{10}$ du ratio B/E très élevée, étant donné sa valeur d'exposition très faible et son point de départ fondé sur la bioactivité élevé. Dans le cas de la quinoléine, la conclusion au sens de l'alinéa 64c) reposait sur le potentiel génotoxique de cette substance et non sur la caractérisation quantitative des risques. Des approches complémentaires fondées sur des NAM ont été proposées pour évaluer la génotoxicité et sont étudiées à l'extérieur du présent cadre (Beal et coll., 2023).

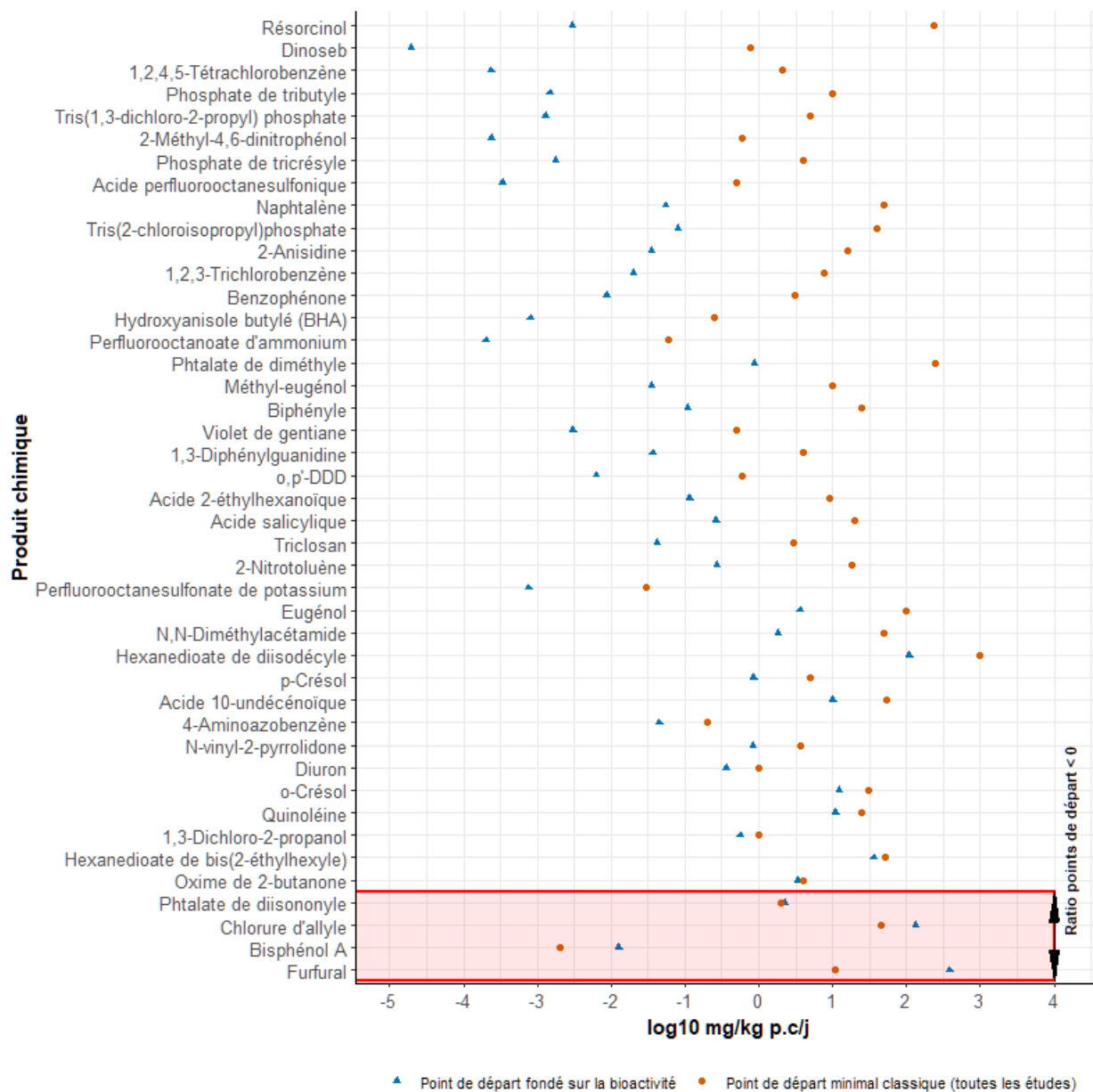


Figure 0-2. Comparaison des points de départ fondés sur la bioactivité avec les points de départ classiques des études animales. Le point de départ fondé sur la bioactivité représente la valeur au 5^e centile des valeurs de CA₅₀, tirées des essais Toxcast présentant un résultat positif, transformées en dose équivalente administrée, par dosimétrie inverse, et les données de toxicocinétique à haut rendement du progiciel écrit en R de modélisation de la toxicocinétique à haut rendement. Le point de départ classique représente la DSE(N)O et la DME(N)O minimales déterminées dans les évaluations de risques antérieures. La case rouge indique les produits chimiques dont la valeur du point de départ fondé sur la bioactivité n'est pas inférieure à celle du point de départ classique.



Figure 0-3. Comparaison du point de départ fondé sur la bioactivité (tiré de la base de données Toxcast) avec le point de départ classique et les valeurs d'exposition maximales. Les produits chimiques sont classés par ordre décroissant de $\log_{10}$ du ratio B/E et placés dans quatre cases : $\log_{10}$ ratio B/E < 0 (bioactivité < exposition), $\log_{10}$ ratio B/E = 0 à 2, $\log_{10}$ ratio B/E = 2 à 3 et $\log_{10}$ ratio B/E > 3. Les produits chimiques antérieurement évalués et jugés toxiques, au sens de l'article 64 de la LCPE (1999), sont marqués d'une étoile.

4. Discussion

Dans l'ensemble, les mises à jour apportées au calcul du point de départ fondé sur la bioactivité à l'aide des données de ToxCast continuent de montrer l'utilité des données sur la bioactivité in vitro dans l'établissement quantitatif des priorités fondées sur les risques et l'évaluation préalable.

Depuis la publication du DAS original, d'autres analyses ont été menées par le groupe de travail international de Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment (APCRA), qui examine spécifiquement la concordance ainsi que le degré de protection déterminé par les approches fondées sur la bioactivité in vitro et les données sur la toxicité non clinique et clinique des produits pharmaceutiques (Weitekamp et coll., 2025). Entre autres objectifs, un aspect important du travail consiste à éclairer le processus de sélection des facteurs d'incertitude appropriés, dont les degrés de protection sont comparables à ceux des essais de toxicité sur les animaux. Dans l'étude, les auteurs ont évalué la concordance quantitative et qualitative des doses minimales avec effet nocif observé (DMENO) et des critères d'effets indésirables entre les modèles in vivo (rat et souris) et in vitro (données ToxCast couplées à l'EIVIV) de santé humaine et les essais cliniques de produits pharmaceutiques chez les humains. L'un des principaux résultats semble indiquer que les DMENO déterminées chez les rongeurs étaient généralement plus élevées que les DMENO chez les humains (c.-à-d. qu'elles ne protègent pas la santé), mais lorsqu'elles sont associées à des facteurs d'incertitude composites généraux (c.-à-d. 100-1000), elles protègent dans plus de 97 % des médicaments évalués. En revanche, les valeurs de point de départ fondé sur la bioactivité in vitro étaient inférieures aux valeurs de la DMENO chez les humains (c.-à-d. protègent la santé) et nécessitent des facteurs d'incertitude composites plus faibles pour offrir le même degré de protection de la santé humaine. Le point de départ fondé sur la bioactivité, défini au 5^e centile d'une distribution de données d'essais ToxCast, et suivant une approche d'EIVIV similaire utilisée dans le DAS (c.-à-d. sélection des quantiles 0,95 [individu sensible] provenant d'une simulation de Monte-Carlo de la variabilité interindividuelle des paramètres toxicocinétiques), couplé à un facteur d'incertitude de 10, a permis d'obtenir une protection dans plus de 95 % des médicaments étudiés (Weitekamp et coll., 2025). Les études ont été comparées à l'aide des DMENO. Les évaluations des risques menées en vertu de la LCPE consistent généralement à comparer les valeurs de la dose sans effet nocif observé (DSENO) et, lorsqu'une DSENO n'est pas connue, il est possible de remplacer une DMENO par un facteur d'incertitude supplémentaire de 10. Par conséquent, un facteur d'incertitude composite de 100, appliqué au point de départ fondé sur la bioactivité, pourrait offrir un degré de protection semblable à celui des approches normalisées utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Le DAS original proposait d'utiliser un facteur d'incertitude par défaut de 100 pour orienter l'évaluation du ratio B/E, afin d'étayer l'établissement des priorités et l'évaluation fondés sur le risque (c.-à-d. le regroupement des substances). Ce facteur d'incertitude est considéré comme protecteur et devrait permettre de tenir compte des lacunes qu'il pourrait y avoir dans l'espace biologique visé par les essais Toxcast ainsi que des incertitudes associées aux essais sur cellules et aux méthodes d'EIVIV. À condition que l'estimation de l'exposition soit suffisamment fiable, les valeurs de $\log_{10}$ du ratio B/E des substances toxiques connues analysées dans le présent DAS laissent entendre qu'un ratio B/E inférieur à 100 indique que la substance chimique serait davantage prioritaire pour l'application d'autres mesures. Les résultats de l'ajustement des méthodes de calcul du point de départ fondé sur la bioactivité, comme présentés dans la présente mise à jour, ne semblent pas indiquer qu'il soit nécessaire de modifier le facteur d'incertitude par défaut pour le moment. Il est actuellement considéré comme bien adapté, aux fins de l'établissement des priorités et de l'évaluation rapide fondée sur le risque.

Comme indiqué dans la DAS originale, l'approche du ratio B/E est une approche évolutive. Nous continuerons d'apporter des améliorations techniques et des mises à jour au fur et à

mesure que de nouvelles données seront obtenues et que la recherche progressera, ce qui permettra de s'assurer que l'approche reste scientifiquement rigoureuse et conforme aux plus récentes avancées.

5. Bibliographie

Armitage JM, Wania F, Arnot JA. 2014. Application of mass balance models and the chemical activity concept to facilitate the use of *in vitro* toxicity data for risk assessment. *Environmental Science & Technology* 48:9770-9779. (Disponible en anglais seulement.)

Beal MA, Audebert M, Barton-Maclaren T, Battaion H, Bemis JC, Cao X, Chen C, Dertinger SD, Froetschl R, Guo X, Johnson G, Hendriks G, Khoury L, Long AS, Pfuhler S, Settivari RS, Wickramasuriya S, White P. 2023. Quantitative *in vitro* to *in vivo* extrapolation of genotoxicity data provides protective estimates of *in vivo* dose. *Environ Mol Mutagen*. 2023 Feb;64(2). (Disponible en anglais seulement.)

Becker RA, Ankley GT, Edwards SW, Kennedy SW, Linkov I, Meek B, Sachana M, Segner H, Van Der Burg B, Villeneuve DL, et al. 2015. Increasing scientific confidence in adverse outcome pathways: application of tailored Bradford-Hill considerations for evaluating weight of evidence. *Regul Toxicol Pharmacol* 72:514-537. (Disponible en anglais seulement.)

Breen M, Ring CL, Kreutz A, Goldsmith MR, Wambaugh JF. High-throughput PBTK models for *in vitro* to *in vivo* extrapolation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021 Aug;17(8):903-921. (Disponible en anglais seulement.)

Casey WM, Chang X, Allen DG, Ceger PC, Choksi NY, Hsieh J-H, Wetmore BA, Ferguson SS, DeVito MJ, Sprankle CS, Kleinstreuer NC. 2018. Evaluation and Optimization of Pharmacokinetic Models for *In vitro* to *In vivo* Extrapolation of Estrogenic Activity for Environmental Chemicals. *Environmental Health Perspectives* 126:097001. (Disponible en anglais seulement.)

Dawson DE, Ingle BL, Phillips KA, Nichols JW, Wambaugh JF, Tornero-Velez R. 2021. Designing QSARs for Parameters of High-Throughput Toxicokinetic Models Using Open-Source Descriptors. *Environ Sci Technol* 55 (9):6505-6517. (Disponible en anglais seulement.)

Escher BI, Henneberger L, König M, Schlichting R, Fischer FC. 2020. Cytotoxicity Burst? Differentiating Specific from Nonspecific Effects in Tox21 *in vitro* Reporter Gene Assays. *Environmental Health Perspectives* 128. (Disponible en anglais seulement.)

Fischer FC, Abele C, Henneberger L, Kluver N, König M, Muhlenbrink M, Schlichting R, Escher BI. 2020. Cellular Metabolism in High-Throughput *In vitro* Reporter Gene Assays and Implications for the Quantitative *In vitro-In vivo* Extrapolation. *Chemical Research in Toxicology* 33:1770-1779. (Disponible en anglais seulement.)

Fischer FC, Henneberger L, Schlichting R, Escher BI. 2019. How To Improve the Dosing of Chemicals in High-Throughput *in vitro* Mammalian Cell Assays. *Chemical Research in Toxicology* 32:1462-1468. (Disponible en anglais seulement.)

- Fischer FC, Henneberger L, König M, Bittermann K, Linden L, Goss KU, Escher BI. 2017. Modeling Exposure in the Tox21 *in vitro* Bioassays. *Chemical Research in Toxicology* 30:1197-1208. (Disponible en anglais seulement.)
- Feshuk M, Kolaczowski L, Dunham K, Davidson-Fritz SE, Carstens KE, Brown J, Judson RS, Paul Friedman K. The ToxCast pipeline: updates to curve-fitting approaches and database structure. *Front Toxicol*. 2023 Sep 21; 5:1275980. (Disponible en anglais seulement.)
- Henneberger L, Muhlenbrink M, Heinrich DJ, Teixeira A, Nicol B, Escher BI. 2020. Experimental Validation of Mass Balance Models for *in vitro* Cell-Based Bioassays. *Environmental Science & Technology* 54:1120-1127. (Disponible en anglais seulement.)
- Henneberger L, Muhlenbrink M, König M, Schlichting R, Fischer FC, Escher BI. 2019. Quantification of freely dissolved effect concentrations in *in vitro* cell-based bioassays. *Archives of Toxicology* 93:2295-2305. (Disponible en anglais seulement.)
- Huchthausen J, Muhlenbrink M, König M, Escher BI, Henneberger L. 2020. Experimental Exposure Assessment of Ionizable Organic Chemicals in *In vitro* Cell-Based Bioassays. *Chemical Research in Toxicology* 33:1845-1854. (Disponible en anglais seulement.)
- Honda GS, Pearce RG, Pham LL, Setzer RW, Wetmore BA, Sipes NS, Gilbert J, Franz B, Thomas RS, Wambaugh JF. 2019. Using the concordance of *in vitro* and *in vivo* data to evaluate extrapolation assumptions. *PloS one* 14(5):e0217564. (Disponible en anglais seulement.)
- [IPCS] International Programme on Chemical Safety. 2004. [IPCS Risk Assessment Terminology](#). Geneva (CH): World Health Organization. (Disponible en anglais seulement.)
- Lewis R, Billington R, Debryune E, Gamer A, Lang B, Carpanini F. 2002. Recognition of adverse and nonadverse effects in toxicity studies. *Tox Pathol* 30:66-74. (Disponible en anglais seulement.)
- [NAS] National Academies of Sciences and Medicine. 2017. *Using 21st Century Science to Improve RiskRelated Evaluations*. The National Academies Press, Washington, DC. (Disponible en anglais seulement.)
- Paul Friedman K, Gagne M, Loo H, Karamertzanis P, Netzeva T, Sobanski T, Franzosa J, Richard A, Lougee R, Gissi A, et al. 2020. Utility of *in vitro* bioactivity as a lower bound estimate of *in vivo* adverse effect levels and in risk-based prioritization. *Tox Sci* 173(1):202-225. (Disponible en anglais seulement.)
- Paul Friedman K, Thomas RS, Wambaugh JF, Harrill JA, Judson RS, Shafer TJ, Williams AJ, Lee JYJ, Loo LH, Gagné M, Long AS, Barton-Maclaren TS, Whelan M, Bouhifd M, Rasenberg M, Simanainen U, Sobanski T 2025. Integration of new approach methods for the assessment of data-poor chemicals, *Tox Sci* 205(1): 74–105. (Disponible en anglais seulement.)
- Pearce RG, Setzer RW, Strobe CL, Wambaugh JF, Sipes NS. 2017. Httk: R package for high-throughput toxicokinetics. *J Stat Softw*. 79:1. (Disponible en anglais seulement.)
- Pradeep P, Patlewicz G, Pearce R, Wambaugh J, Wetmore B, Judson R. 2020. Using chemical structure information to develop predictive models for *in vitro* toxicokinetic parameters to inform high-throughput risk-assessment. *Comput Toxicol* 16:100136. (Disponible en anglais seulement.)

Santé Canada. 2021. [Document sur l'approche scientifique - Ratio de l'exposition bioactive: l'application à l'établissement des priorités et l'évaluation des risques](#). Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[US EPA] US Environmental Protection Agency. 2011. [Integrated risk information system glossary](#).

Wetmore BA. 2015. Quantitative *in vitro*-to-*in vivo* extrapolation in a high-throughput environment. *Toxicology* 332:94-101. (Disponible en anglais seulement.)