

# VERS UNE UTILISATION DES « NAMS » (NEW APPROACH METHODOLOGIES) POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES

## Fabrice Nesslany

Expert toxicologue (ERT),  
Directeur scientifique associé,  
Génotoxicité, toxicologie  
*in vitro*, Groupe ERBC,  
Baugy, France et Pomezia,  
Italie  
[fnesslany@erbc-group.com](mailto:fnesslany@erbc-group.com)

Au cours des trois dernières décennies, avec les NAMs (*New Approach Methodologies*), la communauté mondiale des toxicologues a découvert de nouvelles approches pour produire des données scientifiques [1], qui peuvent être utilisées pour fournir des informations permettant de hiérarchiser, ou caractériser, les dangers et les expositions, s'inscrivant dans une stratégie alternative et/ou complémentaire d'évaluation des risques qui évite l'utilisation de modèles expérimentaux animaux. Si les NAMs sont utilisées pour certaines applications réglementaires de façon parcimonieuse, leur développement et leur utilisation semblent inéluctables.

## Définition des NAMs

Les NAMs sont communément définies comme l'ensemble des approches *in silico*, *in chemico* et *in vitro* permettant d'aborder la caractérisation des dangers et de l'exposition aux substances chimiques, dans un contexte d'évaluation des risques. Les NAMs comprennent une variété de nouveaux outils méthodologiques, tels que les QSARs et la lecture croisée (*read-across*) mais aussi le « criblage à haut débit » ou encore les « méthodes à haut contenu », qui intègrent les techniques de génomique, protéomique et métabolomique, le *cell painting*<sup>1</sup>, etc. Le concept d'AOP<sup>2</sup> constitue un des fondements en matière de développement des NAMs [2].

1 Images multiplexées à haut contenu utilisées pour réaliser des profilages cytologiques.

2 Selon l'OCDE, l'AOP (*adverse outcome pathway*) décrit une séquence d'événements commençant par la (ou les) interactions initiales d'un facteur de stress avec une biomolécule dans un organisme, provoquant une perturbation de sa biologie (c'est l'événement moléculaire initiateur [MIE]), qui peut progresser à travers une série d'événements clés (KE) intermédiaires interdépendants et aboutir à un effet adverse considéré comme pertinent pour l'évaluation des risques ou la prise de décision réglementaire (OECD. Environment Directorate. 2018. Users' Handbook Supplement to the Guidance Document for Developing and Assessing AOPs. Paris : OECD Series on Testing & Assessment No. 233 Report No. : ENV/JM/MONO (2016)12).

Les NAMs peuvent aussi s'appuyer sur des méthodes plus « conventionnelles » pour améliorer la compréhension des effets toxiques de substances en cherchant à définir leur mécanisme et/ou leur mode d'action et les connaissances toxicocinétiques ou toxicodynamiques, par exemple toxicocinétique *in vitro*. Ce dernier point peut permettre la conversion d'un point de départ toxicologique (POD) *in vitro* en *in vivo* qui correspond au concept IVIVE (*in vitro to in vivo extrapolation*) [3].

Enfin, les NAMs sont également des outils haut débit pour réaliser des prévisions d'exposition. Par exemple, ExpoCast<sup>3</sup> fournit rapidement des estimations d'exposition pour des milliers de substances chimiques, en examinant plusieurs voies d'exposition. Selon l'EPA, ExpoCast utilise, améliore et évalue deux modèles d'exposition bien connus pour fournir des prévisions d'exposition<sup>4</sup>.

### Pourquoi avoir recours aux NAMs ?

La nécessité de favoriser la mise en œuvre de NAMs est d'abord liée au nombre considérable de substances chimiques existantes. Les estimations varient entre les quelque 100 000 produits chimiques commercialisés dans l'Union européenne avant REACH, jusqu'à une estimation récente d'environ 350 000 produits chimiques commercialisés dans le monde [4, 5]. De plus, l'analyse de la tendance temporelle des substances actives indique que le nombre de substances chimiques continue d'augmenter rapidement en volume et en diversité, et ces tendances devraient se poursuivre à la fois en raison de l'augmentation du niveau de vie et des évolutions technologiques qui entraînent l'arrivée de nouveaux produits chimiques sur le marché [4]. La situation est encore aggravée par le fait que les produits chimiques commercialisés sont souvent transformés en un certain nombre de produits de dégradation (généralement encore moins connus, lorsqu'ils atteignent l'environnement) et/ou qu'ils vont former des sous-produits, des composés néoformés, etc. De plus, étant donné la complexité et la variabilité inhérentes aux UVCB<sup>5</sup> qui posent des problèmes considérables pour établir une similitude suffisante des substances sur la base des caractéristiques chimiques ou d'autres données, les NAMs pourraient être utilisées pour mieux caractériser la similarité de ces substances et soutenir des possibles regroupements [6].

En conséquence, la vitesse à laquelle le marché mondial des produits chimiques se développe dépasse les capacités d'évaluation et de gestion des risques chimiques. À titre d'exemple, pour les quelque 25 000 produits chimiques enregistrés dans le cadre du règlement REACH, l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) a récemment indiqué que 88 % des dossiers examinés en 2020 étaient incomplets, notamment en ce qui concerne les effets à long terme [4].

Enfin, les tests de toxicité traditionnels sont coûteux, très consommateurs de temps et surtout réalisés chez l'animal, ce qui pose des problèmes d'éthique voire parfois même de pertinence.

Ainsi, les approches standards ne peuvent pas être utilisées de façon généralisée et systématique, et, dans une optique de recherche de nouveaux moyens pour résoudre cette situation, de nouvelles méthodes d'identification des dangers et des expositions plus rapides et moins coûteuses, tout en étant prédictives de potentiels effets chez l'homme, apparaissent nécessaires.

3 ExpoCast est une initiative de l'US EPA visant à développer des approches et des outils de modélisation nécessaires au dépistage, à l'évaluation et à la classification de milliers de produits chimiques en fonction de leur potentiel d'exposition humaine (Wambaugh JF, Setzer RW, Reif DM, *et al.* High-throughput models for exposure-based chemical prioritization in the ExpoCast project. *Environ Sci Technol* 2013 ; 47 : 8479-88).

4 <https://www.epa.gov/chemical-research/rapid-chemical-exposure-and-dose-research>

5 Les UVCB (*unknown or variable composition, complex reaction products or biological materials*) sont des substances de composition inconnue ou variable et/ou des produits de réaction complexes et/ou des matières biologiques.

### Bases de données issues de NAMs

Il existe d'ores et déjà des bases de données importantes issues de NAMs. Citons à titre d'exemple, ToxCast/Tox21 qui utilisent des méthodes de criblage à haut débit (HTS) permettant d'identifier ou de prédire des voies de toxicité (cibles multiples par voie), d'obtenir d'éventuelles signatures de toxicité de produits chimiques, et répondant aux besoins de sélection et de priorisation des produits chimiques réglementés par l'EPA.

Ainsi, depuis la création de Tox21 en 2008, les programmes ToxCast/Tox21 ont généré un grand nombre de données de bioactivité, accessibles publiquement, pour le *screening* (dépistage) et la prédiction de dangers. Précisément, la version 3.2 d'Invitrodb, base de données de ToxCast publiée en août 2019<sup>6</sup>, contenait 15 sources d'essais différentes couvrant (au moins) 443 cibles uniques liées aux gènes avec 1 473 endpoints (paramètres biologiques) d'essais uniques. Des quantités variables de données étaient disponibles pour plus de 10 000 substances. Si ToxCast ne couvre pas toutes les parties de la biologie, sa base de données continue de s'agrandir au fil du temps...

Il est intéressant de souligner que, dans la méthodologie décrite dans le guide publié par l'ECHA et l'EFSA pour l'identification de perturbateurs endocriniens dans un contexte réglementaire<sup>7</sup>, il est recommandé entre autres, de consulter les bases ToxCast/Tox21 pour renseigner les modalités. Par exemple, pour l'évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne liée au récepteur œstrogénique (RE), 18 tests *in vitro* à haut débit mesurant l'activité agoniste et antagoniste sont référencés. Ainsi, plusieurs tests utilisant différentes technologies sont mis en œuvre et différents endpoints sont évalués : liaison au récepteur, dimérisation, liaison chromatinienne, activation transcriptionnelle et prolifération cellulaire dépendante du RE, tout en évaluant les potentielles interférences, afin de prédire si une substance chimique est un agoniste ou un antagoniste du RE [7].

Un autre exemple est lié à l'AOP qui a été établi pour la sensibilisation cutanée, depuis la liaison covalente aux protéines dermiques à la présentation de l'antigène médiée par les cellules dendritiques aux cellules T naïves induisant l'activation et la prolifération des cellules T spécifiques des allergènes. Cette connaissance mécanistique a permis de développer un certain nombre de NAMs [2]. Étant donné qu'aucun des NAMs ne couvre à lui seul la complexité de la sensibilisation cutanée, des IATA (*integrated approaches to testing and assessment*, « approches intégrées des tests et de l'évaluation ») sont nécessaires pour identifier de manière adéquate le danger et l'évaluation de la puissance correspondante pour la sensibilisation cutanée. Les IATA sont des approches pragmatiques, fondées sur la science, pour la caractérisation des dangers chimiques, qui reposent sur une analyse intégrée des informations existantes associée à la production de nouvelles informations à l'aide de stratégies d'essai basées sur les NAMs [8].

### Intérêts des NAMs pour soutenir des décisions réglementaires

Depuis quelques années, des ateliers spécifiquement dédiés à l'utilisation des NAMs à visée réglementaire ont été menés au niveau international, et des centres de validation ont été créés en Europe, aux États-Unis, au Canada, au Japon, en Corée et au Brésil [1].

En 2016, l'ECHA a organisé un atelier sur l'utilisation des NAMs en science réglementaire dans un contexte d'utilisation pour les approches *read-across*, en utilisant le cadre d'évaluation de la lecture

<sup>6</sup> <https://clowder.edap-cluster.com/spaces/6148a37de4b0b85abf323963>

<sup>7</sup> (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009.

croisée (*read-across assessment framework* [RAAF]) [3]. Pour rappel, selon l'annexe XI du règlement REACh, les substances dont les propriétés physicochimiques, toxicologiques et écotoxicologiques sont susceptibles d'être identiques en raison d'une similarité structurelle peuvent être regroupées en une seule catégorie de substances. L'application du concept de groupe exige que les propriétés physicochimiques, les effets sur la santé humaine et sur l'environnement ou le devenir dans l'environnement puissent être prédits à partir des données relatives à la (ou aux) substance(s) de référence de la catégorie, par interpolation à d'autres substances du groupe. Cela évite de devoir tester chaque substance pour chaque paramètre.

Il a été conclu que les données issues de NAMs facilitent l'application de l'approche *read-across* et fournissent des informations utiles et utilisables pour la sélection et la hiérarchisation des priorités. Le fait que les NAMs peuvent améliorer la confiance dans les approches *read-across*, en particulier pour définir les limites des catégories et pour caractériser les similitudes/dissimilitudes entre les substances sources et cibles, a été confirmé au cours d'un atelier organisé par les partenaires du programme de recherche H2020 EU-ToxRisk, en étroite collaboration avec des représentants réglementaires d'organisations clés (ECHA, Autorité européenne de sécurité des aliments [EFSA], Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs [CSSC] et des représentants d'agences nationales de plusieurs pays européens, du Japon, du Canada et des États-Unis, ainsi que de l'OCDE) [9].

Le débat général en cours sur l'approche *read-across* a confirmé que l'utilisation de NAMs pour étayer la similarité chimique et toxicologique était l'une des innovations les plus importantes pour améliorer son acceptabilité [9].

En plus de décrire la dynamique, les NAMs peuvent être utiles en termes de cinétique et de métabolisme qui peuvent jouer un rôle important dans la démonstration de la similarité ou de la dissimilarité entre les membres d'une catégorie. Les NAMs ont également été jugées efficaces pour fournir des données quantitatives en corrélation avec les traditionnelles doses sans effet nocif observé (NOAEL) utilisées dans l'évaluation des risques, tout en réduisant l'incertitude sur la conclusion finale [9].

Concernant le volet exposition, il a été démontré que les NAMs peuvent contribuer à l'évaluation de l'exposition en fournissant, par exemple, des informations sur le volume de production et d'utilisation.

Un point de vue intéressant a été le conseil de calibrer le nombre de nouveaux tests qui devraient être soigneusement sélectionnés. Malheureusement, mais sans surprise, il n'existe pas d'approche unique adaptée à chaque cas, ce qui nécessite une analyse minutieuse pour définir l'approche optimale. L'analyse et l'évaluation de chaque cas spécifique par des experts restent une étape importante du processus [9].

### Obstacles actuels à l'utilisation des NAMs à des fins réglementaires

Au cours de l'atelier international intitulé « Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessments », réunissant un groupe de scientifiques réglementaires représentant les États-Unis, le Canada, l'Europe, l'Australie et l'Asie, des obstacles à l'utilisation des NAMs dans la prise de décision réglementaire ont été mentionnés [10] :

- dans certains contextes réglementaires, des tests spécifiques sont requis pour la prise de décision, et l'utilisation des NAMs n'est tout simplement pas envisageable sans les modifications législatives correspondantes ;

- un autre obstacle important est la pratique actuelle consistant à comparer les résultats de NAMs à ceux des études sur les animaux de laboratoire. En effet, la question de savoir si les systèmes de criblage *in vitro* à haut débit permettent de prédire de manière fiable les endpoints toxicologiques *in vivo* a régulièrement été soulevée. Par exemple, initialement, les données ToxCast ont été utilisées pour démontrer des associations significatives entre les résultats des tests *in vitro* et les paramètres *in vivo*, mais dans une analyse complète qui a évalué la performance prédictive des tests *in vitro* de la phase I de ToxCast pour plus de 60 paramètres *in vitro*, il a été constaté que les méthodes HTS<sup>8</sup> ne prédisaient pas avec précision les effets *in vivo* [11]. Pour remédier à cette limitation, la phase III du programme ToxCast vise à utiliser des lignées cellulaires plus pertinentes sur le plan biologique et certains systèmes d'organes modèles tridimensionnels afin d'améliorer la prévisibilité *in vitro* à *in vivo*. Pourtant, il est peu probable que les NAMs substituent les études sur animaux de laboratoire à un niveau équivalent. En effet, l'utilisation des tests sur animaux en tant que référence doit d'abord être reconsidérée, étant donné le nombre croissant de preuves provenant d'études épidémiologiques qui remettent en question leur caractère prédictif et leur couverture limitée des effets néfastes importants sur la santé, ainsi que leur fiabilité [12] ;
- le manque de compréhension, de formation et de confiance dans l'application des NAMs nécessite un engagement, une coordination et une éducation accrues des régulateurs, des décideurs et du grand public. Dans ce sens, l'une des principales pistes de progrès consiste à collaborer à l'échelle mondiale afin de permettre l'accès et d'accroître le partage des données par exemple par le biais de plateformes ;
- enfin, il existe un certain nombre d'autres obstacles, notamment le transfert de l'acquisition de compétences sur la mise en œuvre de NAMs, du laboratoire de recherche vers des installations commerciales accessibles à l'industrie, l'obtention d'un plus grand nombre d'exemples de réussite dans l'utilisation des NAMs pour renforcer la confiance, l'accélération de l'extrapolation des résultats d'essais *in vitro* à l'*in vivo*, parvenir à un accord international sur les protocoles de NAMs, examiner comment les NAMs peuvent être utilisés dans la classification des dangers, maîtriser leur interprétation (comprendre la signification de résultats positifs ou négatifs), démontrer que les évaluations qualitatives des risques basées sur les NAMs peuvent être utiles, et comprendre les incertitudes et les variabilités relatives présentes dans les NAMs par rapport aux études toxicologiques traditionnelles.

### Comment étendre l'intégration de résultats des NAMs dans les évaluations réglementaires ?

#### Améliorer la fiabilité et la pertinence des données issues des NAMs

L'intégration efficace et réussie de résultats générés par des NAMs nécessite la génération de données fiables et pertinentes par rapport à une utilisation spécifique. Il est donc important de développer des outils et des critères qui facilitent une évaluation scientifiquement fondée, structurée et transparente de la fiabilité et de la pertinence des données de toxicité *in vitro*, afin d'éclairer efficacement l'évaluation réglementaire des dangers et des risques [13]. La fiabilité représente une mesure objective de la reproductibilité intra et interlaboratoire et fait référence à la capacité d'une méthode à produire des résultats cohérents et reproductibles qui permettent des mesures ou des prédictions de toxicité.

<sup>8</sup> Les méthodes HTS (*high-throughput screening*) sont des méthodes de criblage à haut débit utilisant des équipements automatisés afin de tester rapidement de très grandes quantités d'échantillons pour leur activité biologique à l'échelle d'un organisme modèle, au niveau cellulaire ou moléculaire.

La pertinence, quant à elle, fait référence à l'utilité de ces résultats dans un but particulier, sur la base des informations scientifiques existantes. Les efforts de validation en toxicologie consistent notamment à examiner la reproductibilité des résultats entre laboratoires et à différents moments [1].

Il faut aussi reconnaître qu'aucun test n'est parfait, qu'il existe des interférences possibles avec les systèmes d'essai, et qu'il est souvent nécessaire de mettre en œuvre plusieurs essais puis de recourir à un modèle permettant d'intégrer l'ensemble des résultats des différents essais, afin de les résumer et permettre de les pondérer (*weight of evidence*, « poids de la preuve »).

Si l'intégration de NAMs permet de cribler plus rapidement et à moindre coût les substances chimiques en vue de détecter leurs effets biologiques indésirables potentiels, il est néanmoins nécessaire afin de garantir la validité des données, comme cela a été clairement défini sur la base des propositions issues du projet EU-ToxRisk qui a développé une stratégie pour fournir des données NAMs valides du point de vue réglementaire [14], entre autres :

- d'évaluer l'état d'avancement des NAMs selon des critères définis (caractéristiques du système d'essai, schéma d'exposition, existence de données historiques, etc.) ;
- de documenter les méthodes d'essai dans une base de données accessible publiquement ;
- de déposer des procédures opérationnelles standardisées (SOP), par exemple dans la base de données DB-ALM du JRC<sup>9</sup> ;
- de spécifier l'objectif des essais ;
- de décrire le système de traitement des données, etc.

L'ensemble de ces propositions rejoint l'approche de la validation « fit-for-purpose » telle que caractérisée par le Comité de coordination interagences pour la validation des méthodes alternatives (ICCVAM).

Ces premières étapes s'avèrent essentielles pour permettre l'intégration de données issues de NAMs aux données standards.

### Appliquer des NAMs adaptées aux besoins

Il est nécessaire de mieux définir les NAMs et de fournir une vue d'ensemble sur où et comment les NAMs pourraient être appliqués à l'avenir. Ainsi, il est nécessaire de circonscrire le périmètre d'utilisation de données issue de NAMs. La première étape consiste donc à déterminer lequel des trois principaux contextes correspond à l'objectif final : hiérarchisation, sélection des dangers ou évaluation des risques [2]. Ensuite, tout en reconnaissant qu'aucun test n'est parfait, il est nécessaire de « calibrer » le nombre de NAMs qui doivent être soigneusement sélectionnés, en évitant l'écueil du « *plus il y en a, mieux c'est* ».

Malheureusement, il n'existe pas d'approche unique adaptée à chaque cas, ce qui nécessite une analyse minutieuse pour définir la stratégie optimale. L'analyse et l'évaluation de chaque cas spécifique par des experts restent une étape importante du processus [9].

9 La DB-ALM (*database on alternative methods*) correspond à la base de données obtenues à l'aide de méthodes avancées et alternatives du JRC (le Centre commun de recherche est le service scientifique interne de la Commission européenne qui réalise des recherches et fournit des conseils scientifiques indépendants fondés sur des éléments factuels, qui contribuent à étayer l'élaboration des politiques de l'UE).

### Renforcer la confiance et la compréhension des régulateurs et des parties prenantes

Une récente enquête menée auprès de professionnels de la toxicologie suggère que l'acceptation limitée de la réglementation et l'interprétation complexe des données nuisent à l'adoption et à l'utilisation des NAMs [15]. Afin de surmonter cet obstacle, une des étapes est de poursuivre les études de cas dans les domaines de l'évaluation des produits chimiques pauvres en données, de l'exposition et de la comparaison des points de départ des études NAMs avec les évaluations traditionnelles des risques. Il sera également nécessaire de proposer un cadre d'évaluation des NAMs pour l'évaluation de la sécurité sanitaire, tel que celui proposé récemment [2]. Enfin, la formation et l'éducation à l'utilisation et à la signification des NAMs seront indispensables dans tous les groupes de parties prenantes.

Pour rappel, dans un certain nombre de cas, afin de permettre l'intégration de NAMs dans les évaluations réglementaires, des modifications législatives s'avéreront nécessaires.

### Conclusion

Devant la multitude de substances chimiques actuellement sur le marché qui dépasse les capacités d'évaluation et de gestion des risques chimiques, la durée et le coût des études et la nécessité d'adopter les principes des 3R (remplacement, réduction et raffinement de l'expérimentation animale), l'utilisation de NAMs pour caractériser les dangers et les expositions aux substances chimiques plus rapidement, plus précisément et plus efficacement doit être perçue comme une opportunité.

Les NAMs fournissent des informations permettant de hiérarchiser, ou caractériser, les dangers et les expositions, et s'inscrivent dans une stratégie alternative voire complémentaire de l'évaluation des risques en évitant l'utilisation de modèles expérimentaux animaux. Elles peuvent aussi permettre l'élucidation de mécanismes et/ou de modes d'action toxiques, voire mettre en évidence les lacunes potentielles en matière de connaissances dans le système actuel d'essais standards.

Les données de NAMs sont encore peu reconnues comme pouvant être utilisées dans des processus réglementaires d'évaluation mais, dans un futur proche, leur utilisation pourra très probablement être élargie pour caractériser pleinement le danger, les propriétés toxicocinétiques ainsi que les expositions à des substances chimiques. Pour cela, il sera nécessaire de dépasser les obstacles actuels à leur intégration à des fins réglementaires, notamment en améliorant la fiabilité et la pertinence de ces données et en renforçant la confiance et la compréhension des régulateurs et des parties prenantes.

Si les NAMs sont utilisées pour certaines applications réglementaires de façon parcimonieuse, leur développement et leur utilisation semblent inéluctables.

### Références

- [1] Mondou M, Maguire S, Pain G, *et al.* Envisioning an international validation process for New Approach Methodologies in chemical hazard and risk assessment. *Environmental Advances* 2021 ; 4 : 100061.
- [2] Parish ST, Aschner M, Casey W, *et al.* An evaluation framework for new approach methodologies (NAMs) for human health safety assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020 ; 112 : 104592.
- [3] European Chemicals Agency. New Approach Methodologies in Regulatory Science. Proceedings of a scientific workshop, Helsinki, 19-20 April 2016. [https://echa.europa.eu/documents/10162/22816069/scientific\\_ws\\_proceedings\\_en.pdf/a2087434-0407-4705-9057-95d9c2c2cc57](https://echa.europa.eu/documents/10162/22816069/scientific_ws_proceedings_en.pdf/a2087434-0407-4705-9057-95d9c2c2cc57)

- [4] Fenner K, Scheringer M. The Need for Chemical Simplification As a Logical Consequence of Ever-Increasing Chemical Pollution. *Environ Sci Technol* 2021 ; 55 : 14470-2.
- [5] van Dijk J, Gustavsson M, Dekker SC, van Wezel AP. Towards 'one substance – one assessment': An analysis of EU chemical registration and aquatic risk assessment frameworks. *J Environ Manage* 2021 ; 280 : 111692.
- [6] House JS., Grimm FA, Klaren WD, et al. Grouping of UVCB substances with new approach methodologies (NAMs) data. *ALTEX* 2021 ; 38 : 123-37.
- [7] Judson RS., Magpantay FM, Chickarmane V, et al. Integrated Model of Chemical Perturbations of a Biological Pathway Using 18 In Vitro High-Throughput Screening Assays for the Estrogen Receptor. *Toxicol Sci* 2015 ; 148 : 137-54.
- [8] EFSA PPR Panel (EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues), Hernandez-Jerez A, Adriaanse P, Aldrich A, et al. Development of Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) case studies on developmental neurotoxicity (DNT) risk assessment. *EFSA Journal* 2021 ; 19 : e06599. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6599>
- [9] Rovida C, Barton-Maclaren T, Benfenati E, et al. Internationalization of read-across as a validated new approach method (NAM) for regulatory toxicology. *ALTEX* 2020 ; 37 : 579-606.
- [10] Kavlock RJ, Austin CP, Tice RR. Chapter 2.13 - US Vision for Toxicity Testing in the 21<sup>st</sup> Century. In : Balls M, Combes R, Worth A, eds. *The History of Alternative Test Methods in Toxicology*. Elsevier, 2019 : 129-36.
- [11] Tilley SK, Reif DM, Fry RC. Incorporating ToxCast and Tox21 datasets to rank biological activity of chemicals at Superfund sites in North Carolina. *Environ Int* 2017 ; 101 : 19-26.
- [12] Birnbaum LS, Burke TA, Jones JJ. Informing 21st-century risk assessments with 21st-century science. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124 : A60-3.
- [13] Roth N, Zilliacus J, Beronius A. Development of the SciRAP Approach for Evaluating the Reliability and Relevance of in vitro Toxicity Data. *Front Toxicol* 2021 ; 3 : 746430.
- [14] Krebs A, van Vugt-Lussenburg BMA, Waldmann T, et al. The EU ToxRisk method documentation, data processing and chemical testing pipeline for the regulatory use of new approach methods. *Arch Toxicol* 2020 ; 94 : 2435-61.
- [15] Vachon J, Campagna C, Rodriguez MJ, Sirard MA, Levallois P. Barriers to the use of toxicogenomics data in human health risk assessment: A survey of Canadian risk assessors. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017 ; 85 : 119-23.