

Effet des faibles doses : preuves et inférences

PHILIPPE HUBERT

Ineris
Direction des risques
chroniques
Parc technologique Alata
BP 2
60550 Verneuil-en-Halatte
France
<philippe.hubert@ineris.fr>

Tirés à part :
P. Hubert

Résumé. Discuter la réalité d'effets dus à des expositions aux « faibles doses » est un impératif en santé-environnement. Toutefois, les « faibles doses » sont mal nommées car il ne s'agit pas d'une « faible quantité de dose », mais d'une « dose à faible effet », de par l'absence d'observations répétées et systématiques au-dessus des seuils conventionnels de significativité statistique dans les systèmes disponibles (données animales, épidémiologie, *in vitro*...). Encore faut-il préciser que par « faibles » on entend « difficilement décelables », et non faibles dans l'absolu, car de faibles excès de risque individuels peuvent être importants sur de grandes populations, tout en restant non décelables par les outils épidémiologiques. Ce texte approfondit la notion de « dose à faible effet », sous l'angle toxicologique et épidémiologique. Il précise une démarcation – fragile – pour les « doses à faibles effets ». Il décrit ensuite les inférences permettant de prédire le risque en deçà des valeurs et en dehors des domaines étudiés pour établir la réalité d'un danger et les coefficients de risque. Il passe en revue les opérations d'inférence scientifique qui sont effectuées, et les façons d'estimer la confiance à leur accorder. Les catégories sont les suivantes : extrapolation, analogies, transpositions. Elles peuvent être caractérisées, par exemple par des « distances d'extrapolation ». Elles peuvent être fondées sur des mécanismes et modèles (toxicocinétique, QSAR [*quantitative structure activity relationship*], etc.), et ce de mieux en mieux grâce aux progrès de la connaissance des mécanismes en toxicologie prédictive. Ainsi, des inférences restent nécessaires en santé publique, quand on part de données acquises à des doses plus élevées sur des populations spécifiques, pour estimer des impacts sur d'autres populations ou d'autres substances. Les éléments permettant d'argumenter la démarche et de lui fournir une assise scientifique sont devenus plus nombreux et la rigueur de l'approche y a beaucoup gagné.

Mots clés : épidémiologie ; évaluation du risque ; exposition environnementale ; faible dose ; toxicologie.

Abstract

Effects of low doses: Proof and inferences

It is essential to discuss the plausibility of "low-dose" effects from environmental exposures. The question, nonetheless, is wrongly labelled, for it is not the magnitude of the dose that matters, but rather the effect. The question thus concerns "doses with low effects". More precisely, because the low effects on large populations are not that small, even when epidemiological tools fail to detect them, it would be more accurate to talk about "doses with undetectable or barely detectable effects." Hereafter, we describe this "low-effect dose" concept from the viewpoint of toxicology and epidemiology and discuss the fragile boundary line for these low-effect doses. Next, we review the different types of inference from observed situations (i.e., with high effects) to situations relevant to public health, to characterize the level of confidence to be accorded them. The first type is extrapolation – from higher to lower doses or from higher to lower dose rates. The second type is transposition – from humans to other humans or from animals to humans. The third type can be called "analogy" as in "read across" approaches, where QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) methodology can be used. These three types of inferences can be based on an estimate of the "distance" between observed and predicted areas, but can also rely on knowledge and theories of the relevant mechanisms. The new tools of predictive toxicology are helpful both in deriving quantitative estimates and grounding inferences on sound bases.

Key words: epidemiology; environmental exposure; low doses; risk assessment; toxicology.

Les décisions en santé-environnement requièrent d'abord l'identification des types de dommages (cancers, développement de maladies auto-immunes comme l'asthme, dérèglement du développement neurologique...) que peuvent causer des facteurs environnementaux, et ensuite la quantification de l'ampleur de ces dommages au sein d'une population. Pour employer les termes définis depuis 1983 sur l'évaluation de risques, il faut procéder à l'identification des dangers et à l'estimation du risque [1].

En général, le dommage collectif n'est pas décelable directement à l'échelle d'une « population générale » dans nos sociétés. Sauf défaillance, comme pour l'amiante, la prévention aura permis d'éviter les situations où le risque est important au point d'apparaître dans des statistiques simples. Usuellement, les objectifs de prévention conduisent « en dessous de l'indécelable », car le niveau de « risque acceptable » est bien inférieur au niveau de « risque décelable ». Par exemple, des excès de risque par cancer de l'ordre de 1 pour 100 000 sont jugés non acceptables, alors que quelques pour-cent d'excès de cancer répartis aléatoirement sur la population nationale, sont quasiment indécélables par des outils épidémiologiques.

Dans ces cas, la connaissance du risque ne peut reposer sur l'observation des personnes exposées aux niveaux environnementaux. Elle doit être déduite d'une série de données obtenues dans d'autres circonstances. Très souvent, ces dispositifs d'observation ou d'expérimentation portent sur des expositions nettement plus élevées que celles reçues dans les situations réelles, d'où le fait que la question du risque environnemental est posée en termes de « faibles doses », autrement dit en termes de doses inférieures à celles où des dommages pour la santé reconnus sont observables de façon non controversée.

Ainsi, on ne parlera pas de faibles doses pour la mortalité due aux intoxications par monoxyde de carbone, dont le recensement direct est possible. En revanche, on utilise volontiers cette notion pour les pesticides dans l'alimentation, les polluants de l'air intérieur, les rayonnements ionisants aux alentours du bruit de fond naturel, la pollution atmosphérique, les expositions de la population générale à des cancérogènes mis en évidence en milieu professionnel ou en expérimentation animale.

Dans ce cadre, un rappel sera d'abord consacré aux éléments scientifiques utilisables pour évaluer les effets des nuisances sur la santé. On indiquera ensuite quels critères peuvent être utilisés pour définir les « faibles doses », puis on décrira les modes d'inférence applicables pour passer des domaines étudiés aux prédictions, et les façons d'y associer un plus ou moins grand degré de confiance. En conclusion, on évoquera les perspectives que les nouveaux outils de la toxicologie prédictive apportent pour résoudre des solutions de continuité entre les « éléments de preuve ».

Nuisances en santé-environnement et outils d'investigation

Les sources de nuisance auxquelles on s'intéresse recouvrent les agents chimiques xénobiotiques (substances chimiques que nous pouvons incorporer par contamination de l'air, de l'eau,

ou des aliments, ou substances dont le but principal est thérapeutique, mais auxquelles des effets secondaires peuvent être associés), des agents physiques (typiquement les radiations non ionisantes comme les UV, ou ionisantes, d'origine naturelle ou anthropique). Les agents microbiologiques (par exemple, contaminations microbiennes ou toxines) sont aussi à considérer, via l'alimentation, mais aussi à partir de processus technologiques comme les aérorefrigérants ou le compostage qui conduisent à une exposition via une vectorisation par l'air ou l'eau.

Les données et disciplines sont d'origines variées. Toxicologie et épidémiologie sont les deux champs d'investigation principaux, mais ne sont pas les seuls.

Des données proviennent de l'approche expérimentale sur des « modèles » toxicologiques. Les effets sur du matériel biologique intracellulaire (cf. génétique, protéomique ou métabonomique), sur des cellules ou des systèmes reproduisant des tissus font l'objet de tests *in vitro*. Les effets sur des organismes entiers sont testés sur des « modèles animaux », éventuellement modifiés (par exemple souris « humanisées » par modification génétique). De plus en plus, les uns et les autres sont substitués ou complétés par des modèles biomathématiques prédictifs (expérimentation *in silico*). Ce sont des approches expérimentales classiques au sens où les variables sont très contrôlées (variété de niveaux, des durées, des voies d'exposition, etc.) et les protocoles très codifiés. Les limites peuvent être épistémologiques, parce que les modèles animaux ne représentent pas forcément l'homme, mais aussi éthiques. Pour ces raisons, des réglementations comme REACH¹ demandent des alternatives à l'expérimentation animale ; l'*Environmental Protection Agency* (US EPA) prône un renouvellement de l'approche de la toxicologie prédictive [2]. Des recherches visent à « optimiser » les tests afin d'obtenir la meilleure prédiction possible à partir des outils expérimentaux [3]). Ces études renseignent sur la nature des effets toxiques résultant de conditions d'exposition rigoureusement contrôlées, sur les doses ayant induit ces effets toxiques, et la vraisemblance biologique d'un effet suspecté chez l'homme.

L'épidémiologie est la principale autre source d'information. L'épidémiologie descriptive relève nettement des sciences de l'observation. En revanche, les approches de cohorte ou cas-témoins de l'épidémiologie analytique peuvent tendre vers des logiques expérimentales, tout en étant assez éloignées de l'expérience de laboratoire, de sorte qu'il est difficile de les juger à cette aune.

Ces deux disciplines prépondérantes ne doivent pas faire oublier l'usage des données d'observation et de surveillance : observations cliniques, avec en particulier la pharmacovigilance et la toxicovigilance ; observations sur les espèces animales. Ces dernières ont par exemple soulevé le problème des perturbateurs endocriniens (reproduction d'oiseaux, malformations de coquillages, malformations sur les alligators et batraciens [4]).

C'est donc sur ces bases, complémentaires mais hétérogènes, qu'il faut construire une démarcation pour identifier le domaine des « faibles doses ».

¹ REACH : *Registration, Evaluation and Authorisation of CHemicals* (enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques).

Définir les « faibles doses » : quels sont les « faibles effets » ?

La notion de « faible dose » est un raccourci de langage sans signification directe. Ce n'est pas le fait que la masse de substance toxique soit « faible » qui importe, mais le fait que les effets de l'exposition ne soient plus décelables, ou que, s'ils le sont, il s'agit d'effets dont le caractère pathologique n'est pas établi.

Malgré leurs définitions rigoureuses dans chaque domaine, les notions de doses diffèrent. Pour les rayonnements ionisants, la dose est une énergie par unité de masse de tissu (Gy, Joule/kg), qui fait abstraction de la durée sur laquelle elle a été intégrée (un « flash » comme un examen radiologique ou une exposition continue comme l'exposition aux rayonnements cosmiques). Ce n'est pas un « débit de dose » contrairement aux champs électromagnétiques où la référence est un débit (débit d'absorption spécifique [DAS], watt/kg).

Pour les substances chimiques, les « doses par ingestion » sont exprimées en mg/kg de poids corporel et par jour, et sont en fait des « doses par unité de temps », donc des débits de dose (le temps intervient). Pour l'inhalation, le concept est en principe le même, mais beaucoup de données expérimentales et les valeurs normatives renvoient plus à des concentrations dans l'air (mg/m³) plutôt qu'à une dose, parfois en explicitant la durée (pour la toxicité aiguë et subaiguë), parfois en se référant à la vie entière ou à de longues durées sans plus de précision. Les excès de cancer par unité d'exposition sont ainsi exprimés par une probabilité par unité de concentration dans l'air (voir les bases de données OEHA², EPA, IARC³...).

Dans la pratique de la prédiction du risque, la dose ne renvoie donc pas toujours à une incorporation (d'énergie ou de masse), et surtout elle ne se réfère pas toujours à une durée. Cette absence de précision sur la durée est pénalisante quand il faut extrapoler.

Quand il s'agit de définir une « faible dose », il arrive que l'on se réfère au « bruit de fond ». En effet, pour beaucoup de nuisances environnementales, expositions naturelles et anthropiques aboutissent à un niveau auquel la population est de toute façon exposée (même s'il peut y avoir des inégalités environnementales). Ainsi, pour les radiations ionisantes, la dose annuelle moyenne est de l'ordre de 3mSv (dose équivalente), et certains ont qualifié toute dose dont la valeur est inférieure à ce niveau de « faible dose » (figure 1).

Apparemment pratique pour la gestion des risques, ce critère pose une difficulté car le débat sur les « faibles doses » devient soit « virtuel » (que se passe-t-il si l'on passe de 0 à 0,001 mSv, alors que cela ne peut arriver), soit « marginal » (que se passe-t-il si l'on passe de 3mSv à 3,001mSv). La même question se retrouve pour des substances naturelles (arsenic, plomb, mercure, chrome...) ou pour les rayonnements ultraviolets.

Cette définition environnementale et non biologique renvoie aussitôt à une autre question : y a-t-il un impact sanitaire pour

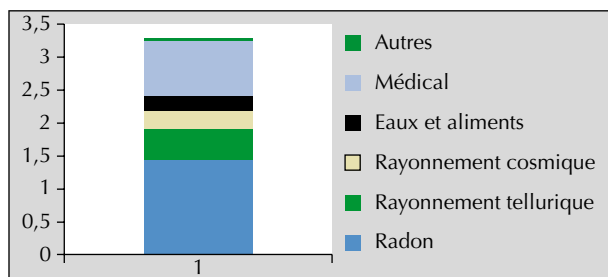


Figure 1. Exposition moyenne aux rayonnements ionisants en France (3,3 mSv par an).

Figure 1. Average exposure to the ionizing radiations in France (3.3mSv per year).

Source IRSN-ASN 2007 réseau national de mesures).

source IRSN - ASN 2007 national network of measurements).

une nuisance donnée au niveau du bruit de fond [5] ? Si à ce niveau il n'y a pas d'effet, un faible incrément n'aura probablement pas d'effet. S'il existe un effet, un incrément, aussi faible soit-il, va aussi incrémenter l'effet. *In fine*, on ne sait pas si la « dose de bruit de fond » est une « faible dose ».

En revanche, ce niveau fournit un critère utile : il ne peut pas y avoir de doses inférieures à celles du bruit de fond. En deçà, on ne peut parler que d'incrément, et donc de « faibles ajouts de dose » et non de « faibles doses ».

Les faibles doses définies par la réponse toxicologique : quelle signification ?

Le critère environnemental écarté, la définition des faibles doses peut se construire sur la « disparition d'une réponse toxique », généralement en termes d'effets « aigus », observables à court terme, quand les doses décroissent. Il s'agit d'une frontière, classique en toxicologie définie par les « LOAEL » et « NOAEL » (*Lowest Observed Adverse Effect Level*, et *No Observed Adverse Effect Level*), traduits pas *DMENO* et *DSENO* (dose minimale induisant un effet nocif, et dose sans effet nocif observé).

Pour reprendre l'exemple des rayonnements ionisants, l'absence d'effet en termes de changement hématopoïétique, d'érythème cutané, va définir des seuils en dessous desquels les doses sont « faibles ». Parmi les effets cliniquement observables aux niveaux les plus faibles, on peut citer les effets réversibles sur les stérilités (150 mGy aux testicules, selon l'ICRP [6]). Cet ensemble de données a conduit la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) à définir des « faibles doses » vers 100 mGy, en indiquant qu'en dessous de cette valeur « aucun tissu n'exprime une altération qui ait une signification clinique » [7]. C'est donc une façon explicite de définir une démarcation vers les « faibles doses ».

Tout effet n'est pas clinique, et on peut tenter de baisser ce seuil en s'intéressant à des effets de type « biomarqueur d'effet », comme les aberrations chromosomiques des lymphocytes circulants. C'est une approche appliquée pour effectuer une « dosimétrie biologique », mais, ici, les seuils restent du même ordre de grandeur.

² OEHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment.

³ IARC : International Agency for Research on Cancer.

Par exemple, en dessous de cette valeur de 100 mSv, la CIPR divise par 2 la « pente » de la relation dose-effet [7, 8]. Cette définition n'implique pas une absence de réponse biologique, mais seulement l'absence d'effet dommageable, et c'est là que surgissent les difficultés.

La question de la frontière entre les « effets dommageables » et les « réponses nettes mais sans impact pour la santé » peut faire l'objet d'une discussion serrée. Le cas extrême est celui des perturbateurs endocriniens, car ceux-ci sont définis par le mécanisme d'action et non par la nature toxique de l'effet. L'activation d'un récepteur peut ainsi fournir une « réponse » claire, marquant l'exposition à un perturbateur endocrinien potentiel, décelable par des tests *in vitro* qui peuvent être très sensibles. Pour autant, les essais de toxicologie peuvent ne donner aucune réponse décelable en termes de reprotoxicité ou de cancérogenèse, d'effet histopathologique ou même de réponse hormonale *in vivo* [9].

Le développement récent et important des biomarqueurs pose de plus en plus fréquemment ce type de question. Les réponses à l'exposition à un agent (figure 2) peuvent ainsi être tracées à des niveaux bas, par des réponses dont la signification en termes de toxicité potentielle n'est pas forcément établie. Un autre exemple d'actualité relève des champs électromagnétiques, où des relations significatives ont pu être établies à des niveaux faibles, à peine supérieurs aux valeurs des normes en usage, pour un marqueur de stress, la GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) sur des modèles animaux. Pour autant, l'accroissement du taux de cette protéine s'observe fréquemment, y compris lors de la simple manipulation des animaux. La significativité de la réponse n'implique pas ici sa signification en termes de toxicité [10]. Depuis l'apparition des premiers critères de génotoxicité, la démultiplication des niveaux d'investigation du vivant, avec des critères plus complexes que les critères histopathologiques pose en termes nouveaux la question de l'« effet dommageable ». Jugement d'expert et expertise collective sont ainsi mis à contribution.

Les faibles doses définies par la réponse épidémiologique : quelle significativité ?

La définition la plus fréquente de la frontière des faibles doses est le critère de significativité dans l'analyse statistique de

données épidémiologiques. En deçà d'un certain niveau de dose, l'excès de risque cesse d'être significatif et les doses sont dites « faibles ».

Le critère fonctionne assez bien pour une étude unique, avec des « groupes de doses » préexistants.

Si l'on n'a pas confiance dans les « groupes de doses », on peut effectuer sur la significativité de la « pente » (la relation dose-effet) quand on élimine pas à pas les observations relatives aux doses les plus élevées. En effet, cette significativité décroît au fur et à mesure que l'on se restreint à une plage de doses plus faibles. Par exemple, lors de l'analyse de 2003 sur les décès par cancer de 1950 à 1997 à Hiroshima et Nagasaki [11], la relation restait significative, et linéaire, sur la plage 0-150 mSv (dose moyenne 40 mSv). Ces analyses ont été utilisées par la CIPR pour définir la frontière des faibles doses vers 100 mSv, tandis que les débats de l'Académie des sciences des États-Unis la fixaient plus bas (10-50 mSv), notamment à cause de la prise en compte d'autres études comme celles sur les expositions prénatales [12].

Comme la précédente, cette démarcation vers les « faibles doses » souffre d'une faiblesse conceptuelle. Elle ne relève pas d'une bonne pratique de l'épidémiologie, car parler de la significativité d'un résultat sans référence à la « puissance » d'une étude (capacité, au vu du nombre de cas étudiés, de mettre en évidence un excès) ne fait pas sens. La significativité est une notion conditionnelle et non absolue, alors que les données ne sont jamais figées.

Ce phénomène est particulièrement remarquable pour les grandes études de cohorte. Le temps qui passe augmente années d'observations et nombre de cas cumulés. Ainsi, à Hiroshima et Nagasaki, au fur et à mesure que la *Radiation Effect Research Foundation* étendait son suivi, ce n'est que peu à peu que les effets ont acquis une significativité statistique (figure 3).

Les inférences

Cette démarcation entre doses « où l'on peut observer » et « faibles doses » étant – même difficilement – établie, il faut réaliser une inférence vers les faibles doses, pour déduire un

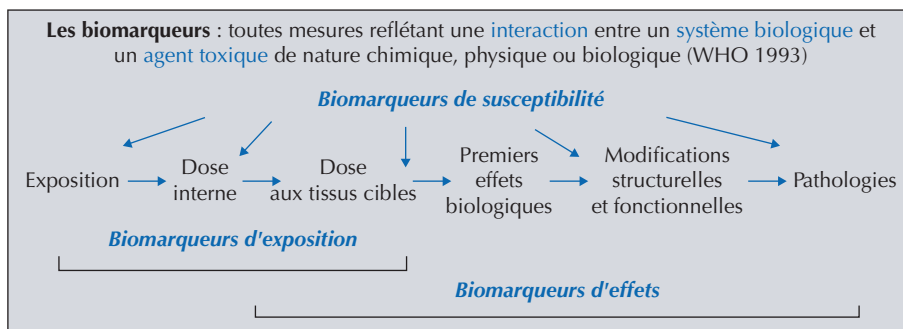


Figure 2. Biomarqueurs : exposition, effet ou signal ?

Figure 2. Biomarkers: exposure, effect or signal?

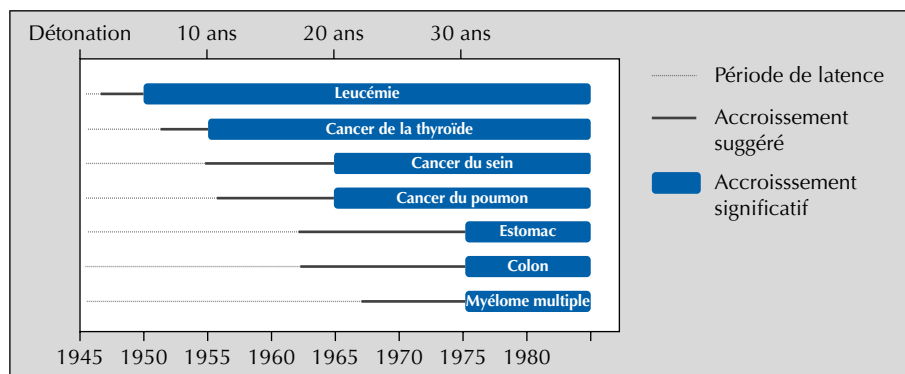


Figure 3. Significativité statistique d'une réponse ; une donnée évolutive. Les excès suspectés puis significatifs sur la cohorte des survivants d'Hiroshima et Nagasaki.

Figure 3. Statistical significativity of an answer; an evolutionary data. The excesses suspected then significant on the troop of the survivors of Hiroshima and Nagasaki.

niveau de risque pour des doses dites « faibles ». Trois mécanismes d'inférence peuvent être appliqués [13] :

- l'« extrapolation » proprement dite, vers des doses plus faibles que celles sur lesquelles des coefficients de risque auront pu être ajustés. Elle s'applique aussi aux débits de dose. En cancérogenèse, parfois il faut passer d'observations sur des expositions aiguës à des prédictions pour les expositions chroniques (cf. les rayonnements ionisants [7]). Parfois, c'est la démarche inverse qui s'impose comme pour beaucoup de substances chimiques où l'on extrapole du chronique vers l'aigu ;

- la *transposition*, lorsque des données d'autres populations humaines, ou des données animales, voire d'expositions par d'autres voies, sont utilisées ;

- l'*analogie*, lorsque les propriétés d'une substance sont établies à cause de sa ressemblance avec une autre aux effets connus.

Ces trois opérations sont fréquentes en évaluation du risque, autour de sites industriels ou de zones polluées, comme pour l'application à des réglementations comme REACh. La façon d'en discuter les fondements est envisagée ci après.

Éléments de critique pour l'extrapolation

L'extrapolation a été très documentée pour les rayonnements ionisants [14]. Une question est le choix de la relation fonctionnelle à ajuster pour une inférence statistique. Un autre regard consiste à replacer la grande richesse des études disponibles [15] au regard des situations d'exposition [12], comme sur la *figure 4*. Il est ainsi possible de caractériser l'ampleur de l'opération d'inférence, en mesurant l'écart entre doses (et débits) qui sépare jeux de données utilisées et situations concrètes. Ici, il est d'environ un ordre de grandeur ou moins.

En plus de l'ampleur de la « distance d'extrapolation », la démonstration d'une continuité des mécanismes lorsque les expositions sont abaissées peut soutenir l'extrapolation vers des doses plus basses. C'est le rôle que joue la génotoxicité pour les rayonnements. Le développement des modèles toxicocinétiques,

reliant exposition et charge corporelle du métabolite suspecté d'être à l'origine de l'effet, est un apport intéressant.

C'est ce qui a été fait pour le perchloroéthylène, montrant qu'une réduction de la dose d'exposition conduisait à une augmentation de la fraction métabolisée totale [16]. Ici (*figure 5*), le modèle conforte l'extrapolation vers les doses plus faibles, et suggère de plus qu'une extrapolation linéaire est minorante. Cette modélisation et sa critique sont d'ailleurs au cœur du débat en cours aux États-Unis sur la révision des valeurs limites d'exposition au perchloroéthylène.

Éléments de critique pour la transposition

Là aussi, une hiérarchisation peut estimer la distance parcourue : de l'homme adulte à l'homme adulte, de l'homme adulte à l'enfant ou à des sous-populations particulières, et bien sûr de l'animal à l'homme, avec une hiérarchie selon la proximité du modèle animal (d'ailleurs variable selon les mécanismes).

Les aléas de la transposition de l'animal à l'homme sont souvent analysés [2]. Entre populations humaines, la question se pose aussi, car des écarts existent aussi comme le tracent les différences des taux de cancer selon les populations. Shore [15] a souligné l'écart à franchir pour transposer les risques des expositions aux rayonnements ionisants vers la population des États-Unis à partir de celle du Japon, à cause des forts écarts sur les taux de cancer du sein (plus élevés aux États-Unis), ou sur les taux de cancer de l'estomac (plus faibles) (respectivement 4 et 1/7 selon l'organisation mondiale de la santé [OMS] [17] pour 1988).

Des modèles pour appuyer les analogies

Depuis longtemps, l'analogie est utilisée pour présupposer d'effets, pour associer neurotoxicité et métaux lourds (uranium, plomb, arsenic, mercure), ou assigner les mêmes dangers aux composés dans lesquels le chrome a la même valence. L'essor du règlement REACh pousse à un recours de plus en plus systématique à ces inférences par « lecture croisée » (*read-across*) ou catégorisation (*categories grouping*) [18, 19].

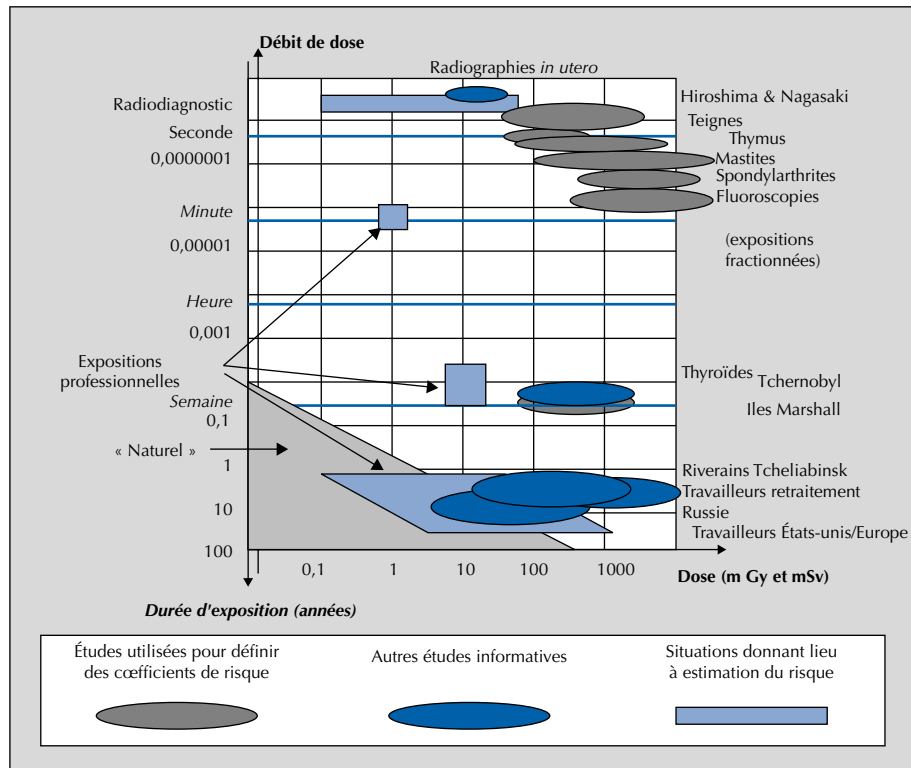


Figure 4. Extrapolation ; « distances » en doses et en débit : le cas des rayonnements [28].

Figure 4. Extrapolation; “distances” in amounts and flow: the case of the radiations [28].

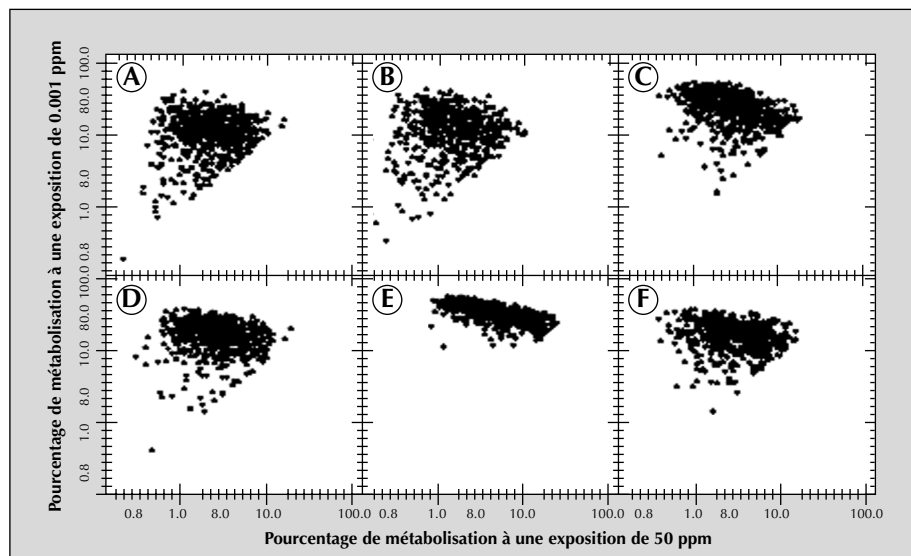


Figure 5. Modélisation PBPK (*physiologically-based pharmacokinetics*) en appui à l'extrapolation : fraction de perchloroéthylène métabolisé à 0,001 ppm vs 50 ppm sur 6 individus (A, B, C, D, E, F) [29].

Figure 5. PBPK (*physiologically-based pharmacokinetics*) modeling in support with extrapolation: fraction of perchloroethylene metabolized with 0,001 ppm vs 50 ppm out of 6 individuals (A, B, C, D, E, F) [29].

Les progrès de la modélisation permettent de se fonder sur des descriptifs fins des caractéristiques chimiques et physiques de la molécule, utilisés comme « prédicteurs ». C'est l'approche dite QSAR (*quantitative structure activity relationship*) en toxicologie prédictive. Après ajustements sur plusieurs molécules aux effets connus, la proximité entre « prédicteurs » des molécules non testées et testées permet de prédire le risque [20]. Tout l'art du modélisateur, dans ce cas, est de définir sur quels critères on base l'inclusion de diverses substances dans une même catégorie.

Une autre approche de l'analogie est celle des facteurs d'équivalence toxique qui utilisent des propriétés biologiques. Ainsi, les dioxines et certains furanes ou polychlorobiphényles (PCB) ont une affinité mesurable, mais différente, pour le récepteur cellulaire AhR (récepteur aryl-hydrocarbure), affinité traduite par son activation plus ou moins grande pour une même concentration cellulaire de produits. Dans son guide de 2008, l'EPA estime donc, par analogie, la toxicité relative des PCB/dioxines (par rapport à la 2,3,7,8-tétrachloro-p-dioxine, TCDD) à l'aide du rapport entre leur affinité pour le récepteur AhR et celle de la TCDD pour ce même récepteur [21]. La base de l'analogie est ici le mécanisme biologique jugé en partie responsable de la toxicité des dioxines, que trace l'activation du récepteur AhR, impliquant entre autres l'activation des enzymes du métabolisme oxydatif. Ces facteurs d'équivalence toxique sont ainsi strictement « analogiques », par opposition à d'autres facteurs fondés sur des effets, notamment *in vivo* [22].

Conclusion

Les questions posées sur les « faibles doses », c'est-à-dire sur la réalité et l'ampleur d'un risque pour des expositions

de populations humaines à des niveaux rencontrés dans l'environnement, dans des ambiances de travail, ou des ambiances domestiques, font appel à des démarches qui peuvent être clairement identifiées : définitions explicites des doses à faibles effets, opérations d'inférence caractérisables en termes d'ampleur, et souvent étayées par des mécanismes.

Les descriptions qui précèdent peuvent néanmoins laisser insatisfait à cause de la forte hétérogénéité des méthodes et disciplines impliquées. En conséquence, dans des réglementations comme REACH, comme pour l'établissement de classifications internationales, il est demandé de confronter ces « éléments de preuve » d'origines diverses : clinique ; épidémiologie ; données sur cellules ; expérimentation animale ; modèles biostatistiques ; biomarqueurs d'effet ; marqueurs d'effet précoce, etc. Des approches pour conforter la causalité sont développées [23].

Fort heureusement, les progrès en toxicologie prédictive avec les modélisations (toxicocinétique, QSAR, etc.) des nouveaux outils (génomique, protéomique, métabonomique) conduisant à des biomarqueurs opérationnels contribuent à résorber les cloisonnements entre les approches [24]. On a vu ici comment la pharmacocinétique pouvait étayer le passage de doses fortes vers des doses faibles. De fait, les nouveaux outils de la toxicologie [25] peuvent non seulement mieux fonder l'analyse critique des relations causales en toxicologie [26], mais aussi enrichir l'approche épidémiologique [27]. Ils ouvrent de plus une voie pour intégrer approches toxicologiques et épidémiologiques, qui restent jusqu'à présent, ce texte l'aura montré, envisagées de façon encore trop séparée. ■

Remerciements et autres mentions

Financement : aucun ; **conflits d'intérêts :** aucun.

Références

1. NRC (National Research Council). *Risk assessment in the federal government: managing the process, NAS-NRC committee on the institutional means for assessment of the risk to public health*. Washington (DC) : The National Academy Press, 1983.
2. Committee on Toxicity Testing and Assessment of Environmental Agents. *Toxicity testing in the 21st century - A vision and a strategy*. Washington (DC) : National Research Council of The National Academies, 2007.
3. Groupement d'Intérêt Scientifique « Plateforme française pour le développement des méthodes alternatives en expérimentation animale ». *État des lieux des méthodes alternatives dans le domaine de l'expérimentation animale en France*. Rapport à Madame la ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Paris : sn, 2010.
4. IPCS. *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors*. WHO/PCS/EDC/02.2. Geneva : WHO, 2002.
5. InVS. *Expositions chroniques à l'arsenic hydrique et risques pour la santé. Bilan des données épidémiologiques. Evaluation Quantitative des risques sanitaires en Auvergne*. Saint-Maurice : InVS, 2002.
6. Nonstochastic Effects of Ionizing Radiation. ICRP Publication 41. *Ann ICRP* 1984 ; 14 : 1-33
7. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann ICRP* 2007 ; 37 : 2-4.
8. International Commission on Radiological Protection (ICRP). *1990 Recommendations*. ICRP Publication 60. *Ann ICRP* 1991 ; 21 : 1-201
9. Porcher JM, Devillers J, Marchand-Geneste N. Mechanisms of endocrine disruptors. A tentative overview. In : Devillers J, ed. *Endocrine disruption modeling*. Boca Raton (Florida, USA) : CRC Press, 2009.
10. Ammari M, Gamez C, Lecomte A, Sakly M, Abdelmelek H, De-Sèze R. GFAP expressions in the rat brain following sub-chronic exposure to a 900 MHz electromagnetic field signal. *Int J Radiat Biol* 2010 ; 86 : 1-9.
11. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Technical Report No. 24-02. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003 ; 160 : 381-407.
12. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *PNAS* 2003 ; 100 : 13761-6.

13. Hubert P. Inférence dans l'évaluation du risque et éléments qualitatifs pour décrire l'incertitude. *Journal de la société française de statistiques* 2004 ; 145 : 33-46.
14. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. ICRP Publication 99. *Ann ICRP* 2005 ; 35 : 1-142.
15. Shore RE. Low-dose radiation epidemiology studies : status and issues. *Health Phys* 2009 ; 97 : 481-6.
16. Chiu WA, Micalef S, Monster AC, Bois FY. Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm. *Toxicol Sci* 2007 ; 95 : 23-36.
17. www.who.int/healthinfo/statistics/en/
18. OECD. *Guidance on Grouping of Chemicals*. OECD Environment Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, 80. Paris : OECD, 2007.
19. OECD. *Guidance Document for using the OECD (Q)SAR Application Toolbox to develop Chemical Categories according to the OECD Guidance on Grouping of Chemicals*. OECD Environment Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, 102. Paris : OECD, 2009.
20. Rupp B, Appel KE, Gudert-Remy U. Chronic Oral LOAEL prediction by using a commercially available computational QSAR tool. *Arch Toxicol* 2010 ; [epub ahead of print].
21. US EPA. *Framework for Application of the Toxicity Equivalence Methodology for Polychlorinated Dioxins, Furans and Biphenyls in Ecological Risk Assessment*. U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum. EPA 100/R-08/004. Washington (DC) : US EPA, 2008. <http://www.epa.gov/raf/tefframework/pdfs/tefs-draft-052808.pdf>
22. Vidy A, Bard D. Influence de la valeur des Facteurs d'Equivalence de Toxicité (TEF) sur les estimations d'exposition de la population générale et impact décisionnel. *Environnement, Risques & Santé* 2003 ; 2 : 159-67.
23. Bard D. Résultats scientifiques et décisions de santé publique : quelques paradoxes. *Environnement, Risques et Santé* 2010 ; 9 : 303-6. doi : 10.1684/ers.2010.0358
24. Inserm. *Expertise collective "Cancers-environnement"*. Paris : Inserm éditions, 2008.
25. Barouki R, Garlatti M, Tomkiewicz C, Aggerbeck M, Coumoul X. Nouvelles technologies en toxicologie de l'environnement : bases fondamentales et applications. *Environnement, Risques & Santé*, 2006 ; 5 : 477-88. doi : 10.1684/ers.2006.0014
26. Guzelian PS, Victoroff MS, Halmes CN, James RC, Guzelian CP. Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation. *Hum Exp Toxicol* 2005 ; 24 : 161-201.
27. Vineis P, Kriebel D. Causal models in epidemiology: past inheritance and genetic future. *Environ Health* 2006 ; 5 : 21.
28. Hubert P. Pour un meilleur usage du risque en santé environnementale. *Environnement Risques et Santé* 2003 ; 2 : 266-78.
29. Chiu WA, Bois FY. Revisiting the population toxicokinetics of tetrachloroethylene. *Arch Toxicol* 2006 ; 80 : 382-5.