



HAL
open science

Effet des faibles doses : preuves et inférences

Philippe Hubert

► **To cite this version:**

Philippe Hubert. Effet des faibles doses : preuves et inférences. Rapport Scientifique INERIS, 2011, 2010-2011, pp.4-7. ineris-01869378

HAL Id: ineris-01869378

<https://ineris.hal.science/ineris-01869378>

Submitted on 6 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les sciences au service de la société

Essentielles au développement de notre pays, les activités économiques – notamment industrielles – sont porteuses de risques, alors que les citoyens expriment, de manière de plus en plus forte, une demande de protection. Le Grenelle de l'Environnement, notamment à travers le deuxième plan national santé-environnement, a voulu répondre à cette demande. Dans le domaine des risques chimiques, l'Institut a réagi à l'insuffisante structuration de la recherche en toxicologie et écotoxicologie par la mise en place du Pôle national applicatif en toxicologie et écotoxicologie avec les universités picardes – université de technologie de Compiègne, université de Picardie Jules Verne et l'institut polytechnique LaSalle Beauvais. Le Grenelle de l'Environnement engage aussi à intégrer plus fortement les préoccupations de développement durable au cœur de l'innovation. L'INERIS s'est fortement investi dans l'accompagnement de nouvelles technologies plus propres et plus sûres, véhicules électriques, développement de nouvelles filières énergétiques, nanomatériaux...

Effet des faibles doses: preuves et inférences*

Les définitions d'une dose et ses concepts physiques associés varient notablement: énergie par unité de masse de tissu (*e.g.* joule/kg); énergie par unité de masse et de temps (*e.g.* watt/kg); masse par unité de masse corporelle et par jour (*e.g.* mg/kg de poids corporel et par jour). Certains appellent « dose » des concentrations dans l'air (*e.g.* mg/m³), avec référence explicite (*cf.* toxicité aiguë, subaiguë) à la durée, ou sur des durées floues. Ainsi, la dose n'est pas forcément une incorporation (d'énergie ou de masse) sur une durée. Malgré ce flou, la discussion sur les grandeurs physiques reste secondaire. La question des « effets des faibles doses » est en réalité celle des « doses à faible effet » et, au-delà, celle de la façon d'inférer des effets potentiels en deçà de ce qui est observé avec les outils d'investigation du vivant.

Faibles doses et outils d'investigation du vivant

Ces outils sont variés, et aboutissent à des « frontières des faibles doses » différentes. L'expérimentation porte sur des « modèles animaux » (toxicologie *in vivo*), du matériel biologique cellulaire (toxicologie *in vitro*) et intracellulaire (génétique, protéomique ou métabonomique). Modifications de l'équilibre des populations, de la morphologie, décès, pathologies, altérations fonctionnelles, modifications de marqueurs biologiques (biomarqueurs) peuvent être les effets observés. L'observation est souvent la base de l'épidémiologie, c'est-à-dire portant sur une gamme

d'effets observés plus restreinte (malgré l'accroissement de l'usage des biomarqueurs). Ces deux disciplines prépondérantes ne doivent pas faire oublier l'importance d'autres sources: observations cliniques, pharmacovigilance, toxico-vigilance et, en particulier, les 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). Force est de constater que ces outils d'investigation du vivant sont mal reliés entre eux.

Réponse toxicologique: l'obstacle de la signification

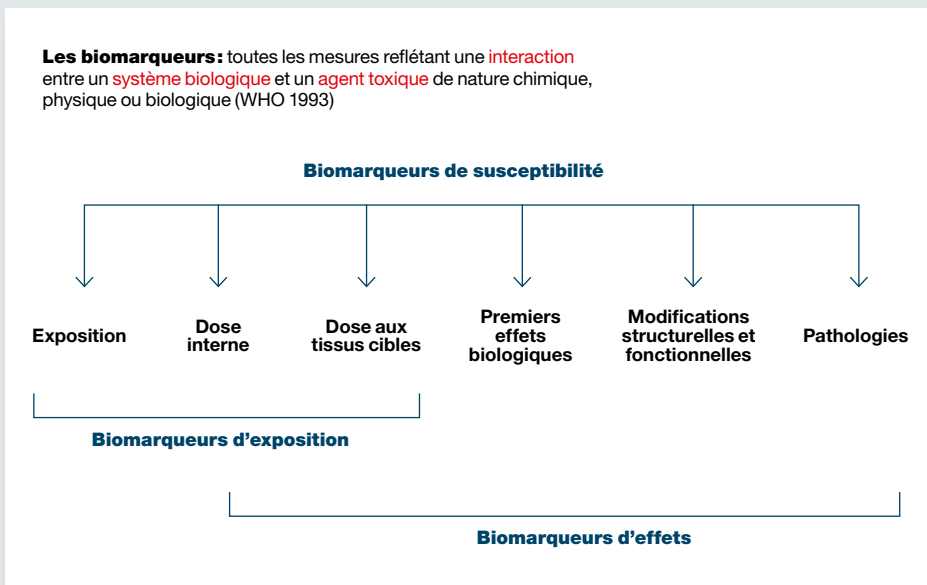
Pour les toxicologues, la démarcation se construit sur la « disparition d'une réponse toxique », quand les doses décroissent (*voir par exemple* « LOAEL » [*Lowest Observed Adverse Effect Level*] et « NOAEL » [*No Observed Adverse Effect Level*]).

Pour reprendre l'exemple des rayonnements ionisants, l'absence d'effets en termes de changement hématopoïétique, d'érythème cutané, a défini historiquement des seuils en dessous desquels les doses sont « faibles ». Parmi les effets cliniquement observables aux niveaux inférieurs, on peut citer les effets réversibles sur les stérilités qui ont conduit la CIPR (Commission internationale de protection radiologique) à expliciter une notion de « faibles doses » vers 100 mGy (milligray), valeur en dessous de laquelle « *aucun tissu*

Les biomarqueurs: toutes les mesures reflétant une **interaction** entre un **système biologique** et un **agent toxique** de nature chimique, physique ou biologique (WHO 1993)

Figure 1

Les biomarqueurs: effet ou signal?



n'exprime une altération qui ait une *signification clinique* » [1]. Or, tout effet n'est pas clinique, et on peut tenter de baisser ce seuil en s'intéressant à des effets de type « biomarqueur » de réponse biologique traduisant l'absence d'effet dommageable. 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 développement généralisé des biomarqueurs ouvre des perspectives car les réponses à l'exposition à un agent peuvent être tracées à des niveaux très bas. Mais il s'agit de réponses dont la signification en termes de toxicité potentielle n'est pas forcément établie (figure 1). Le cas exemplaire 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 la réponse 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 cancérogénèse, d'effet histopathologique ou de réponse hormonale *in vivo* [2].

Un autre exemple d'actualité concerne les 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 signification de la réponse n'implique pas ici sa signification en termes de toxicité [3].

Jugement d'expert et expertise collective sont ainsi mis à contribution.

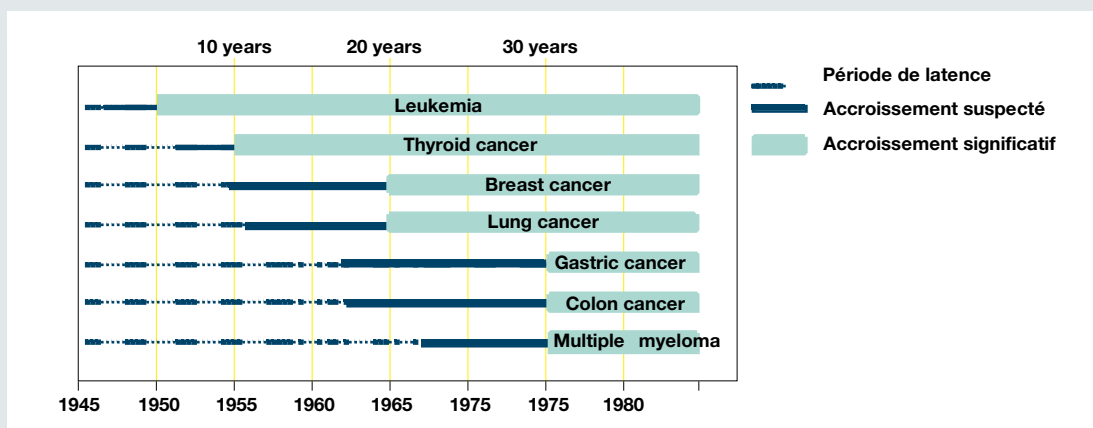
Réponse épidémiologique: l'obstacle de la significativité?

La définition la plus fréquente de la frontière des faibles doses vient de la « significativité 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 ». 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 [4], la relation ne restait significative et linéaire que sur la plage 0-150 mSv (millisieverts). Comme la précédente, cette démarcation des « faibles doses » souffre d'une faiblesse conceptuelle car, ici, elle dépend de la « puissance » d'une étude (capacité, au vu du nombre de cas étudiés, de mettre en évidence un excès). Ce phénomène est particulièrement remarquable pour les grandes études de cohorte. Le temps qui passe augmente années d'observation et nombre de cas cumulés. Ainsi, à Hiroshima et Nagasaki, c'est au fil des années que →

Note

* Hubert P., *Effet des faibles doses: preuves et inférences*, « Environnement Risques & Santé », 2010, volume IX, n° 4, pp. 295-302.

Figure 2
Significativité statistique d'une réponse; une donnée évolutive. Les excès suspectés puis significatifs sur la cohorte des survivants d'Hiroshima et Nagasaki.



Références

- [1] The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 103, Ann. ICRP, 2007, p. 37.
- [2] Porcher J.-M. et al., *Mechanisms of endocrine disruptors. A tentative overview*, Devillers J. (Ed.), Endocrine disruption modeling, CRC Press, 2009.
- [3] Ammari M. et al., *GFAP expressions in the rat brain following sub-chronic exposure to a 900 MHz electromagnetic field signal*, Int. J. Radiat. Biol. 2010, vol. 86, No 5, pp. 1-9.
- [4] Preston D. L. et al., *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, p. 160.
- [5] Hubert P., *Inférence dans l'évaluation du risque et éléments qualitatifs pour décrire l'incertitude*, in « Journal de la société française de statistiques », 2004, tome 145, n° 3, pp. 33-46.
- [6] *Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk*, ICRP 99, Annals of the ICRP (December 2005), volume 35, issue 4.
- [7] Shore R. E., *Low-dose radiation epidemiology studies: status and issues*, Health Physics, November 2009, volume 97.
- [8] Chiu W. A. et al., *Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm*, Toxicological Sciences, 2007.
- [9] Rupp B. et al., *Chronic Oral LOAEL prediction by using a commercially available computational QSAR tool*, Arch. Toxicol. Published on line March 12, 2010.
- [10] Guzelian P. et al., *Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation*. Human and Experimental Toxicology, 2005.
- [11] Expertise collective parue sous le titre « *Cancers-environnement* », Éditions INSERM 2008.

→ les effets ont acquis une significativité statistique (figure 2). Le changement d'outils statistiques peut aussi modifier cette frontière.

Méthodes d'inférences et mécanismes pour l'inférence

Cette démarcation entre doses « où l'on peut observer » et « faibles doses » étant – même difficilement – établie, il faut réaliser une inférence pour déduire le risque pour des doses dites « faibles ». C'est cette opération qui est au cœur des controverses. Trois mécanismes d'inférence distincts peuvent être appliqués [5] :

- l'« extrapolation » proprement dite, vers des doses plus faibles que celles sur lesquelles des coefficients de risque auront pu être ajustés;
- la transposition, lorsque des données d'autres populations humaines, ou des données animales, voire d'exposition 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 ou pour l'application des réglementations telles que REACH.

Éléments de critique pour l'extrapolation

L'extrapolation a été très documentée pour les rayonnements ionisants [6]. Une question est le choix de la relation fonctionnelle à ajuster pour une inférence statistique. Un autre point de vue consiste à replacer les études disponibles au regard des situations d'exposition. Il est ainsi possible de caractériser empiriquement l'ampleur de l'opération d'inférence. On peut s'intéresser à des expositions environnementales 2 fois, 10 fois ou 100 fois inférieures à celles pour lesquelles on a des résultats. C'est une bonne mesure de la « prise de risque ». Cette vision empirique peut être consolidée par la connaissance des mécanismes. Quand la conti-

nuité des mécanismes est démontrée par d'autres outils, l'extrapolation vers des doses plus basses peut se faire avec plus de rigueur. C'est le rôle qu'a joué la génotoxicité pour les rayonnements et pour le principe de linéarité appliqué aux cancérogènes génotoxiques, principe discuté aujourd'hui.

Un autre moyen de consolider le raisonnement est l'utilisation des modèles toxicocinétiques, reliant exposition et charge corporelle du métabolite suspecté d'être à l'origine de l'effet.

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 [8]. Ici (figure 3), le modèle conforte l'extrapolation vers les doses plus faibles car la métabolisation se fait toujours, et suggère, de plus, qu'une extrapolation linéaire est mineurante. 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.

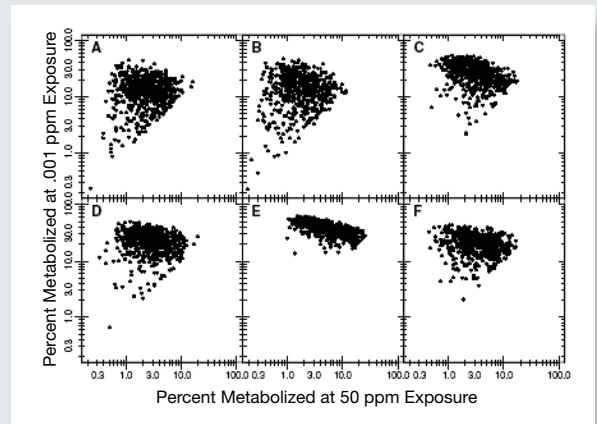
Éléments de critique pour la transposition

Là aussi, une hiérarchisation empirique 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, mais aussi 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 évoqués. Mais les écarts existent aussi entre populations humaines. 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 [7] a été souligné, 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'OMS en 1988).

Figure 3

La modélisation PBPK
(*Physiologically Based
Pharmacokinetics*)
en appui à l'extrapolation:
fraction de perchloroéthylène
métabolisé à 0,001 ppm
vs 50 ppm.



Des modèles pour appuyer les analogies

Depuis longtemps, l'analogie est utilisée pour présupposer des 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 » ou « catégorisation ».

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 [9].

Une autre approche de l'analogie concerne les 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-hydrocarboné).

Conclusion: les perspectives ouvertes par les nouveaux outils de la toxicologie prédictive

Les questions posées sur les « faibles doses » demandent d'inférer la réalité et l'ampleur d'un risque pour des expositions de populations à des niveaux rencontrés dans l'environnement, dans des ambiances de travail ou des ambiances domestiques, à partir de données qui ne sont pas immédiatement applicables. Cette opération, souvent décriée comme hasardeuse, repose en fait sur des démarches clairement identifiées, parfois caractérisables en termes d'ampleur, et de plus en plus souvent étayées par des mécanismes.

L'intégration des disciplines reste souvent limitée et empirique. Pour des réglementations telles que REACH, comme pour l'établissement de classifications internationales, il est

demandé de confronter ces « éléments de preuve » d'origine diverse (clinique, épidémiologie, expérimentation, etc.).

Fort heureusement, les nouveaux outils de la toxicologie peuvent non seulement mieux fonder l'analyse critique des relations causales en toxicologie [10] mais aussi enrichir l'approche épidémiologique. 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 [11]. Ainsi, alternatives en expérimentation animale et effets des mélanges profitent de ces développements.

Philippe Hubert

ABSTRACT

Discussing how plausible are the “low dose” effects related to environmental issues is a necessity. However, it is not a “low dose” but rather a “low effect”. To be more accurate, because “low effects” on large populations are not that small, it should be better to say “doses with undetectable effects”.

Hereafter, this “poorly detectable effect” concept is described from a toxicology and epidemiology view point. We also discuss how to set up a boundary for the low effect region. Once it is done, the different types of inference from observed situations (*i.e.* high effects) to situations of relevance for public health are reviewed, with a view to characterize their level of confidence. The first type is extrapolation from higher to lower doses, or higher dose rates to lower dose rates. The second type is transposition from human to human or from animal to human. The third type can be called “analogy” as is done in the “read across” approaches, where QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) methodology can be used. Those three types of inferences can be associated with an estimate of the “distance” between observed and predicted areas, but also they can be backed by mechanistic theories. The new tools of predictive toxicology are helpful both in deriving quantitative estimates and grounding inferences on sound bases.