

Effets chroniques à faible dose des substances chimiques : enjeux et approches scientifiques

Philippe Hubert est directeur des risques chroniques de l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS)¹.

1 Comment définir les faibles doses ?

La faible dose n'est pas une notion pondérale, il peut s'agir d'un kilogramme, d'un nanogramme ou d'un millième de nanogramme. En fait, on parle de faible dose quand tous les outils qu'on a pour investiguer les effets sur le vivant commencent à « ne plus rien voir ». C'est d'ailleurs la définition adoptée par le National Toxicology Program (NTP) aux États-Unis. Cette définition

est très empirique : la faible dose est donc la *dose sans effet décelable par les outils d'investigation du vivant*.

Le premier des outils d'investigation du vivant est l'observation de l'homme : l'homme étant la mesure de toute chose, il est la première cible et en même temps le premier endroit d'observation ; le second est l'observation de la nature. Par exemple, quand on parle des perturbateurs endocriniens, c'est à partir de ce que l'on a vu dans la nature et des modifications observées sur les animaux (à des doses relativement faibles, notamment des transformations chez les crocodiles ou les caïmans en Floride et en Louisiane).

Les deux outils les plus utilisés pour prédire la toxicité de telle ou telle substance sont ainsi la toxicologie et l'épidémiologie.

1. INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques) : l'INERIS a pour mission d'évaluer et de prévenir les risques accidentels ou chroniques pour l'homme et l'environnement, liés aux installations industrielles, aux substances chimiques et aux exploitations souterraines. Site : www.ineris.fr. Voir aussi le *Chapitre de É. Thybaud* dans *Chimie et expertise, santé et environnement*, EDP Sciences, 2016.

2 Toxicologie et épidémiologie : quelles significations ? Quelles significativités ?

2.1. La toxicologie et ses limites

On parle d'un « modèle animal » dans la mesure où il est censé représenter l'homme ou d'autres animaux – puisqu'on s'intéresse aussi à la protection des animaux. On étudie ainsi ce qui se passe au niveau de la cellule (études *in vitro*), et ce qui est au niveau infracellulaire².

Cela entraîne une autre définition de la faible dose, qui est alors : *la dose dont l'effet néfaste est en deçà de l'observation*.

L'autre problème qui se pose quand on veut parler de faibles doses est d'être sûr d'avoir une certaine continuité dans les mécanismes d'action des substances toxiques, car certains mécanismes changent quand on passe des fortes aux faibles doses. L'exemple le plus connu est celui des radiations ionisantes³ ou des

médicaments anticancéreux. Aux fortes doses, le rayonnement détruit les cellules ; aux faibles doses, un autre mécanisme apparaît. Dans le cas des réactions ionisantes, il y a des altérations génétiques et des réparations défectueuses de l'ADN. Ici apparaît une définition de la faible dose un peu différente de la précédente, et qui est basée sur la phénoménologie.

Les réponses aux effets des doses peuvent varier de façon monotone ou non-monotone (**Figure 1**), ce qui est souvent attribué à des superpositions de mécanismes.

Certaines réponses ne sont pas faciles à interpréter car les changements de mécanismes sont parfois difficiles à maîtriser, alors que tout l'enjeu est de s'assurer d'avoir une certaine continuité dans les mécanismes. Un exemple est celui des perturbateurs endocriniens⁴, pour lesquels il y a une forte incertitude sur la continuité des mécanismes

2. De taille inférieure à celle de la cellule.

3. Les radiations ionisantes correspondent à des rayonnements électromagnétiques possédant une énergie associée supérieure à 10 électrons-volt (eV). En dessous de cette valeur en énergie, les radiations sont dites « non ionisantes » et on y classe notamment les rayonnements ultra-violet ou encore les champs électromagnétiques de très basse fréquence. Ce qualificatif d'« ionisant » désigne le mécanisme initiateur (à l'échelle moléculaire) qui sera à l'origine même de la toxicité de cette classe de radiations. Sur son parcours, une radiation créera en moyenne une paire d'ions pour un dépôt d'énergie de 33 eV. Leur toxicité propre sera d'autant plus élevée que la densité d'ionisation produite sera grande.

D'une part, elles génèrent des cassures moléculaires (c'est l'effet direct), d'autre part, elles provoquent la radiolyse de l'eau (c'est l'effet indirect) conduisant à la formation de radicaux libres, qui constituent des espèces moléculaires fortement toxiques. Si ces lésions moléculaires peuvent être la cause d'effets pathologiques visibles dans les jours et les semaines qui suivent (cas des fortes doses), elles seront aussi à l'origine d'effets tardifs pouvant survenir des années après l'exposition (en particulier la radio-cancérogénèse), ou encore dans la descendance (effets génétiques). Les effets sont donc différents.

4. Un perturbateur endocrinien est une molécule qui mime, bloque ou modifie l'action d'une hormone, et perturbe le fonctionnement normal d'un organisme.

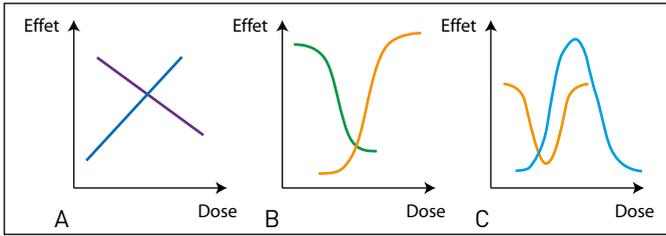


Figure 1

Effets des doses : effets monotones (A : effet-dose linéaire, B : effet-dose de type sigmoïdal) et effets non-monotones (C : effet-dose en U inversé).
Source : d'après Vandenberg et coll. [2012].

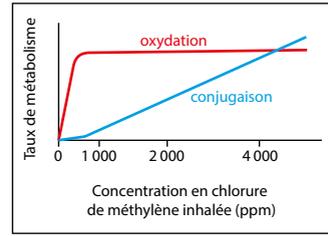


Figure 2

Oxydation-métabolisation du chlorure de méthylène : mise en évidence d'un changement de mécanisme aux faibles doses.

d'action quand les doses diminuent.

Certains cas de changement de mécanisme aux faibles doses sont plus simples à mettre en évidence. C'est le cas du chlorure de méthylène. La **Figure 2** représente la vitesse de métabolisation (en fait l'oxydation) du chlorure de méthylène selon la quantité de chlorure de méthylène respirée. Le taux de métabolisation cesse d'être constant en dessous d'une certaine dose. On peut donc aussi *définir les faibles doses par le niveau auquel il y a changement de mécanisme*.

On peut continuer à dire que *les faibles doses sont là où l'on n'observe pas d'effets*, mais à condition de vérifier qu'il n'y a pas un changement de mécanisme. D'où l'enjeu de bien maîtriser la signification des observations expérimentales.

2.2. L'épidémiologie et ses limites

L'épidémiologie est l'étude des effets que peuvent avoir telles ou telles substances sur les populations humaines (souvent, quand il s'agit de substance chimique, l'étude porte sur les

travailleurs parce qu'ils sont plus exposés, et à des doses plus fortes, que la population générale). L'obstacle de l'épidémiologie est la significativité. Pour avoir une significativité, il faut que l'étude ait été réalisée sur un grand nombre de cas : 10 000 cas pour détecter un effet de 2 %. Et il faut donc parfois attendre longtemps pour observer un effet significatif.

Le suivi des survivants d'Hiroshima et Nagasaki est un bon exemple des limites de l'épidémiologie (**Figure 3**). On a vu apparaître rapidement plus de leucémies en quantités apparemment significatives. Puis dans les années 1950 à 1955, une augmentation était suspectée mais pas encore significative sur les cancers de la thyroïde. Dans les années 1970 à 1975, on a commencé à voir sur les survivants de 1945 des augmentations de myélomes multiples⁵, ce qui a été confirmé dans la deuxième moitié de la décennie

5. Myélome multiple : cancer touchant les plasmocytes, cellules du système immunitaire produisant les anticorps pour combattre les infections et maladies.

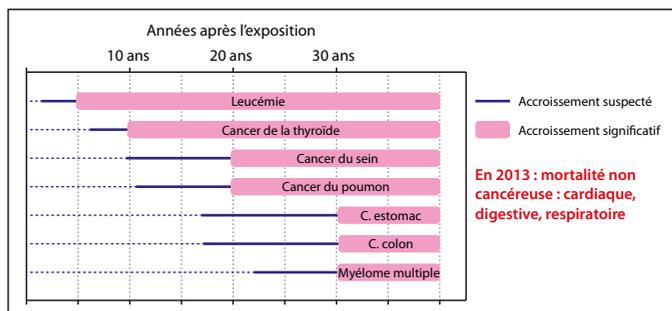


Figure 3

Évolution du nombre et du type de cancers chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki.

Source : d'après RERF 13, Preston et coll.

1970. Et à l'heure actuelle, sont devenues significatives des mortalités de type cardiovasculaire, digestif ou respiratoire. Ainsi, même avec des doses relativement fortes – puisqu'en l'occurrence, il s'agit d'une bombe atomique lâchée sur la population –, les effets peuvent mettre très longtemps à apparaître.

Il faut donc à la fois avoir travaillé sur la durée d'observation autant que sur le niveau de dose. En épidémiologie, il faut descendre en dessous de la barrière de la significativité statistique.

3 Les outils toxicologiques d'investigation des faibles doses

3.1. L'approche traditionnelle

L'approche traditionnelle consiste à regarder la dose la plus élevée d'une substance pour laquelle on n'observe pas d'effet toxique. On l'appelle NOAEL (« *No Observable Adverse Effect Level* »), ou dose sans effet toxique observable.

On peut maintenant améliorer la significativité sur ces critères car on connaît de mieux en mieux le vivant ; on dispose de plus en plus de marqueurs qui réagissent à des doses plus basses. Cependant, disposer de marqueurs plus nombreux et plus sensibles ne résout pas tout. Le problème est que les effets observés dans un organisme d'animal exposé ou dans une cellule ne sont pas obligatoirement significatifs pour l'homme. Quand c'est le cas, il reste que les effets sur l'homme ne sont pas forcément pathologiques, ni même interprétables.

Un effet peut refléter un phénomène adaptatif comme l'apparition de telle ou telle protéine ou de tel ou tel marqueur de stress de réponse au stress oxydant, tout autant qu'une perturbation néfaste.

Ce qui est vrai au niveau cellulaire l'est aussi au niveau de l'organisme entier. La Figure 4 donne l'exemple d'un travail sur les effets des champs électromagnétiques sur le rat. Le graphe montre des effets significatifs au point de vue statistique. Quand compare des rats exposés à des champs électromagnétiques au niveau de 1 Volt/mètre avec d'autres qui ne sont pas exposés, et que l'on augmente la température, la régulation thermique et la résistance à l'augmentation de la température chez les rats exposés se font moins bien que pour les rats non exposés. On en conclut que les rats exposés évacuent moins bien la chaleur (on évalue en fait la température de la queue des rats, dont la longueur permet de réguler, d'évacuer la chaleur).

On observe aussi que les rats exposés mangent davantage. Cependant, ce sont les résultats d'une seule étude, non répétée. Mais même en supposant l'expérience répétée, les conclusions à en tirer sont difficiles : une réponse biologique a été observée, mais on ne sait pas si on peut en déduire des effets délétères sur la santé.

3.2. Les modèles de l'inférence

À partir des données toxicologiques ou épidémiologiques, on ne peut se contenter d'une significativité statistique. Il faut compléter l'observation sur deux plans :

- sur le plan quantitatif pour connaître la relation entre la dose et l'effet, et préciser l'incertitude sur la quantification et les seuils acceptables ;
- sur le plan de la causalité, pour vérifier si l'effet redouté à tel niveau de dose est bien attribuable au facteur de risque suspecté.

Pour cela, à partir de l'observable, trois règles sont utilisées (Figure 5), selon les modèles dits d'inférence⁶ (voir le paragraphe suivant) :

1) la **transposition** : par exemple, à partir de ce qui est observé chez un rat, on peut en déduire un effet chez l'homme. Les observations chez une population de travailleurs avec des individus adultes de sexe masculin peuvent être transposées à

ce qui se passe chez la femme, et même chez la femme enceinte ou chez l'enfant ;

2) l'autre voie est celle de l'**extrapolation** : à partir d'un certain nombre de données observées et significatives, pour certaines doses, on essaie de prévoir en extrapolant vers des doses plus faibles ;

3) La troisième voie, la plus ancienne, est celle des **analogies**. Par exemple, l'impact sur le système nerveux des métaux lourds est évoqué depuis longtemps comme étant similaire. Si l'effet d'un élément est bien connu, y compris à faible dose, on peut essayer d'en tirer quelques conclusions pour un élément qui lui ressemble.

Il apparaît à la lecture de ces règles, pourtant fréquemment utilisées, que leurs fondements peuvent être très fragiles.

3.3. Les nouveaux outils d'investigation pour l'inférence

On dispose de plus en plus d'outils d'investigation en termes de biologie, de toxicologie

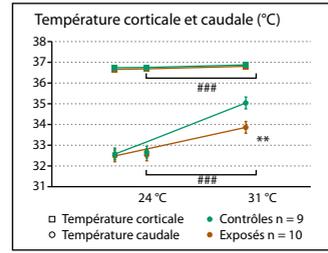


Figure 4

Comparaison de la régulation thermique entre un groupe de rats exposés à des champs électromagnétiques et un groupe témoin, qui met en évidence des problèmes d'évacuation de la chaleur au niveau de la queue chez les rats exposés.

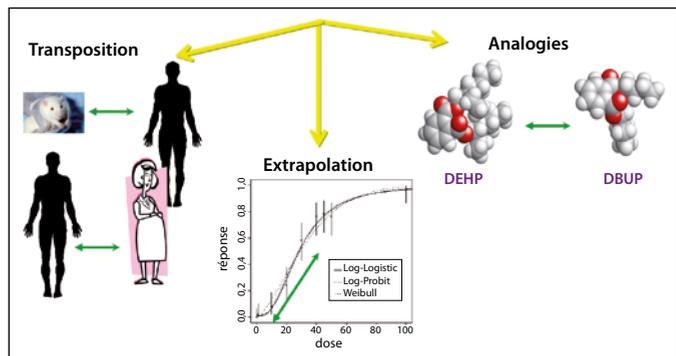


Figure 5

Les modèles d'inférence : transposition, extrapolation et analogies, les trois logiques traditionnelles d'inférence à partir de l'observable.

6. L'inférence est une opération par laquelle on passe d'une assertion considérée comme vraie (ici des observations) à une autre assertion au moyen d'un système de règles.

ecologie et d'écotoxicologie⁷. Il y a de plus en plus de biomarqueurs des modifications dans le fonctionnement soit du corps entier, soit au niveau de la cellule par exemple, qui peuvent montrer qu'il se passe quelque chose.

Ce peut être simplement des biomarqueurs d'exposition (par exemple de la poussière de charbon détectée dans les poumons) sans qu'il y ait un effet. Mais il y a aussi plusieurs types de biomarqueurs d'effets (Figure 6). Certains, comme des cellules précancéreuses, sont des biomarqueurs d'effet précoce. De même, si on décèle la protéine de l'œuf chez un poisson mâle, c'est aussi le marqueur d'un début d'évolution vers le changement de sexe du poisson.

Il faut exploiter mieux ces nouveaux outils pour fiabiliser les interprétations et réduire l'incertitude. Les modélisations biologiques sur le devenir des molécules et les mécanismes biologiques

dans l'organisme permettent de mieux prévoir ce qui va se passer avec les descendants métabolisés dans les différents organes de l'animal.

Les compréhensions des mécanismes, des modes d'action d'une molécule ou des chemins de l'effet adverse (« *Adverse Outcome Pathway* ») s'améliorent. Les technologies utilisées sont de plus en plus rapides également. Tout cet ensemble permet d'étayer les inférences grâce aux différents acquis des disciplines qui sont en train de se développer.

3.3.1. L'inférence par extrapolation

L'inférence par extrapolation consiste, à partir des doses sur lesquelles on observe des effets, à prédire des effets à des doses plus basses ou à des durées plus longues, ce qui implique, comme nous l'avons déjà signalé, qu'il faut s'assurer de la continuité dans les mécanismes.

Quand on sait, par exemple, que les radiations ionisantes ou que telle substance provoquent des altérations du matériel génétique, on a une certaine idée de la continuité du mécanisme. De même,

Biomarqueurs : toutes mesures reflétant une interaction entre un système biologique et un agent toxique de nature chimique, physique ou biologique (OMS, 1993).

7. Écotoxicologie : champ disciplinaire situé à l'interface entre l'écologie et la toxicologie, qui étudie les effets des facteurs chimiques, physiques et biologiques sur l'ensemble des êtres vivants (micro-organismes, végétaux et animaux).

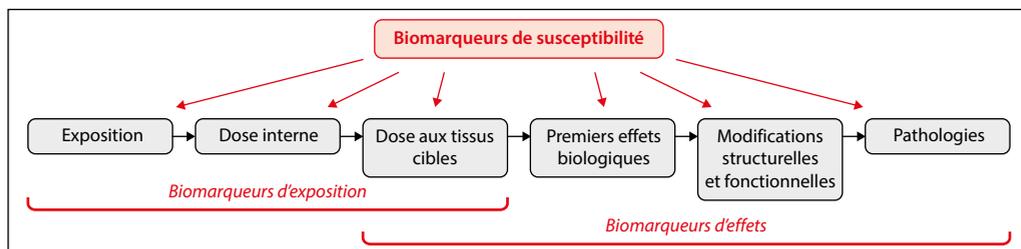


Figure 6

Les différents types de biomarqueurs et les interactions système biologique-agent toxique qu'ils reflètent.

quand on sait que la métabolisation d'une molécule continue à se faire, on a aussi une certaine continuité. Quand on sait qu'elle s'arrête, on ne peut pas prolonger la courbe vers des doses plus faibles.

Ces exemples sont classiques, les effets sont mathématiquement modélisés et représentés sous la forme de courbes en fonction des doses. Il faut ensuite choisir entre les modèles mathématiques pour les faibles doses : Weibull (loi de probabilité), Probit (loi de probabilité), Logit (fonctions mathématiques utilisées en statistiques et régression), ou des modèles linéaires (Figure 7).

Pour réduire la marge d'incertitude, ce choix doit s'appuyer sur une approche mécanistique de la relation dose-effets aux faibles doses : mode d'action, modélisation toxicocinétique...

On peut réduire l'ampleur de l'inférence en utilisant des doses aux organes au lieu d'atmosphères ambiantes ou d'ingestion. Pour passer de la notion de dose d'exposition à celle de dose interne de métabolites dans les différents organes, on utilise les modèles PBPK (« Physiologically Based Pharmacokinetics ») (Figure 8). À partir de la mesure de la concentration dans l'organe, des études toxicocinétiques⁸

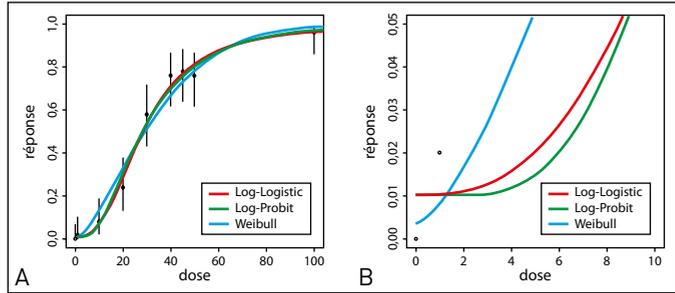


Figure 7

Réponse par rapport à la dose : comparaison des modèles mathématiques Weibull, Logit et Probit. A) Aux fortes doses, les modèles donnent des résultats similaires ; B) aux faibles doses, les incertitudes sont plus importantes.

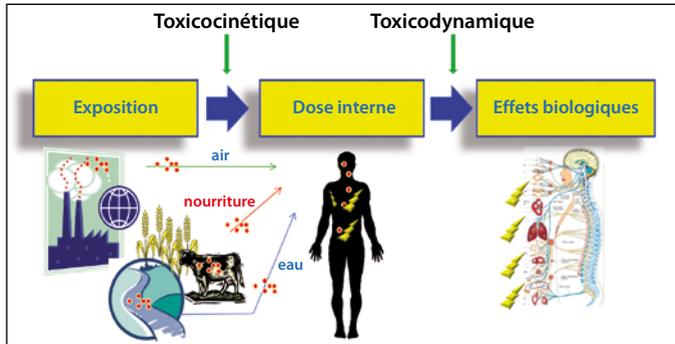


Figure 8

Modélisation PBPK : utilisation de la toxicocinétique pour passer de la notion d'exposition à celle de dose interne, puis de la toxicodynamique pour passer de la notion de dose interne à celle des effets biologiques.

permettent d'établir le lien entre l'absorption d'un xénotoxique et la concentration dans l'organe.

Les études toxicodynamiques⁹ permettent quant à elles de

8. Toxicocinétique : méthode décrivant le devenir des substances toxiques dans un organisme vivant au cours du temps. Ce devenir est déterminé par divers processus : absorption, distribution, métabolisme et élimination. Un modèle décrit mathématiquement la succession des phénomènes anatomiques, physiologiques, physiques et chimiques. Ils comprennent en

général plusieurs compartiments correspondant à des organes ou tissus prédéfinis, avec des interconnexions correspondant au flux sanguin ou lymphatique.

9. Toxicodynamique : processus d'interaction des substances potentiellement toxiques avec des sites cibles avec les conséquences physiologiques et biochimiques conduisant à des effets indésirables.

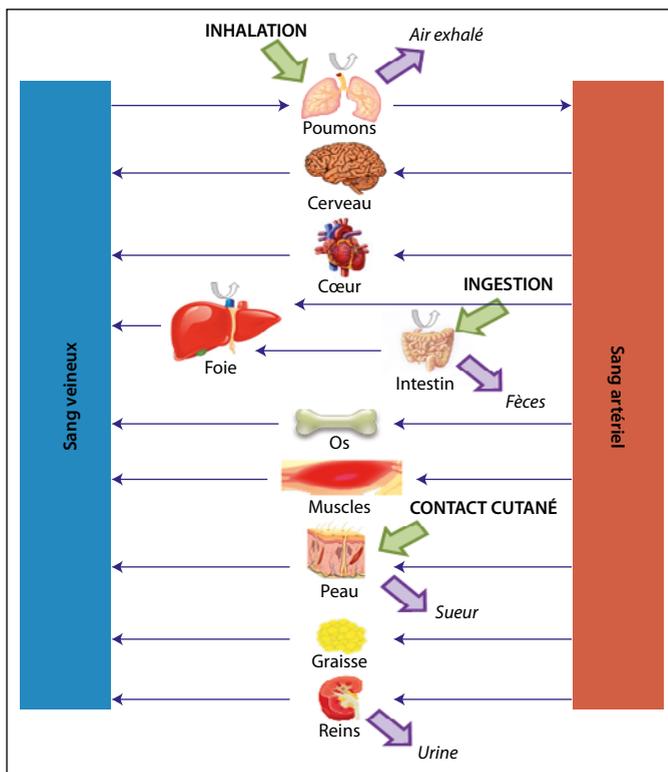


Figure 9

Modélisation physiologique toxicocinétique illustrant les relations d'échanges entre les différents organes et tissus du corps humain. Il permet de prendre en compte les phénomènes de saturation/linéarité pour : l'absorption, les niveaux d'enzymes du métabolisme, les liaisons aux protéines...

passer de la notion de dose interne à celle des agents actifs.

La **Figure 9** illustre la circulation des molécules toxiques à l'intérieur du corps. La modélisation physiologique toxicocinétique permet de voir si on est dans la linéarité, ou si au contraire il faut prendre en compte les phénomènes de saturation (l'absorption, les niveaux d'enzymes du métabolisme ou les liaisons avec les protéines).

Récemment, l'Environmental Protection Agency (EPA, États-Unis) a modifié les limites

d'expositions du tétrachloroéthylène¹⁰, utilisé dans le nettoyage à sec, parce qu'une étude de modélisation a montré que cette substance se métabolisait en acide trichloracétique, et que plus la dose diminuait plus la métabolisation augmentait (**Figure 10**).

10. Tétrachloroéthylène (ou perchloroéthylène, $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$) : ce composé organique volatil (COV) est surtout utilisé pour le nettoyage à sec de tissus et pour dégraisser des métaux. Il peut causer des troubles neurologiques, rénaux et hépatiques.

Les limites d'exposition ont donc été abaissées d'un facteur dix. Le mécanisme final était en effet non-linéaire et l'approche linéaire était mineure.

3.3.2. L'inférence par transposition

L'inférence par transposition consiste à passer des populations, espèces ou voies d'exposition sur lesquelles on dispose de données d'observations, à d'autres populations cibles.

Souvent, on transpose de l'homme à l'homme : on passe des travailleurs à la population générale. Mais on peut passer aussi du rat à l'homme, du poisson-zèbre à l'homme, des céphalopodes à l'homme. Il y a un savoir empirique selon lequel certains modèles animaux sont plus représentatifs de l'homme. Dans certains cas, quand un animal ressemble à l'homme, cela ne signifie pas qu'il va être un meilleur modèle. Il faut tenir compte des domaines et de certains mécanismes. Curieusement, des animaux assez loin de l'homme sont assez représentatifs de certains phénomènes auxquels on s'intéresse.

Prenons l'exemple de la métabolisation. Le rat est plus sensible que l'homme au bisphénol¹¹ (Figure 11) car son mécanisme de métabolisation est différent. Par contre, les primates et les humains ont un

11. Bisphénol : composé issu de la réaction entre deux équivalents de phénol et un équivalent d'acétone, surtout utilisé comme monomère de résines époxydes et polycarbonates.

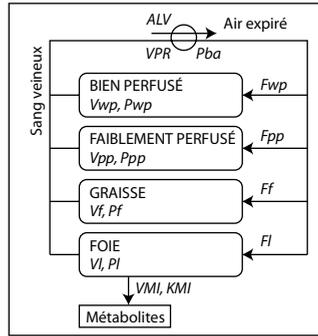


Figure 10

Consolidation de l'extrapolation pour le tétrachloroéthylène pour comprendre son devenir dans le corps humain.

Source : Chiu, Micallef, Monster, Bois (2007). Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm, *Toxicological Sciences*.

mécanisme et une toxicocinétique comparables. Donc passer du rat à l'homme pour la modélisation des faibles doses est critiquable, mais passer par l'expérimentation sur des primates pose des problèmes

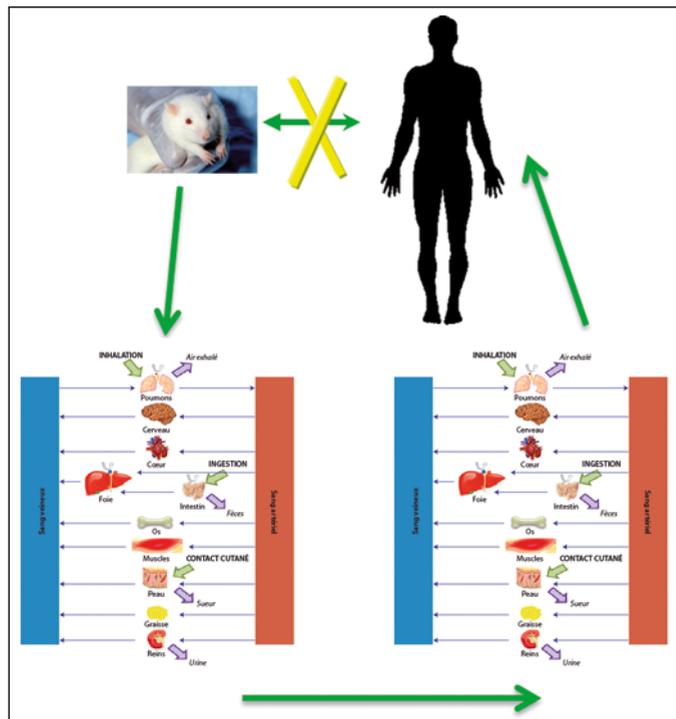


Figure 11

La transposition du rat à l'homme n'est plus directe, mais passe par l'utilisation des modélisations PBPK (« Physiologically-Based Pharmacokinetic »).

éthiques ! On voit aussi qu'il y a moins d'élimination chez l'enfant (surtout avant trois mois) que chez l'adulte.

La tendance actuelle est de faire de la transposition assistée par la modélisation de la métabolisation que permettent les modèles pharmacocinétique et pharmacodynamique. Le schéma traditionnel consiste à passer du rat ou de la souris à l'homme. Cette fois, on l'appuie à partir d'un modèle pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

3.3.3. L'inférence par analogies entre substances

L'inférence par analogies entre substances consiste, à partir d'une substance pour laquelle des effets ont été observés, à les attribuer à une autre substance analogue. On peut prendre les exemples suivants connus (à défaut d'être consensuels) depuis longtemps :

Le chrome VI est dangereux, et toutes les molécules qui contiendront du chrome hexavalent seront potentiellement dangereuses. Nous avons déjà parlé de la toxicité associée à la présence de métaux lourds. Il y a très

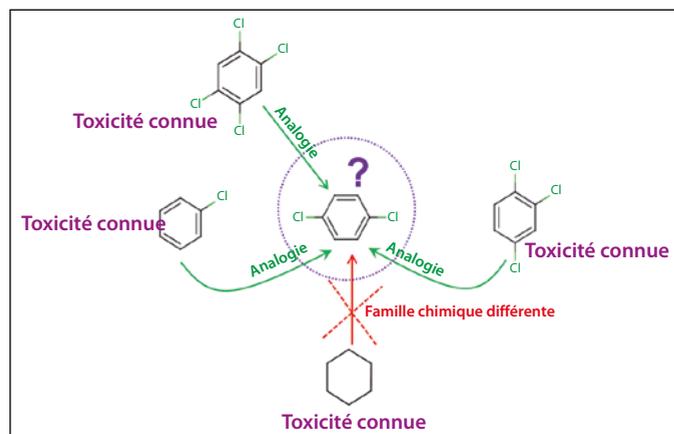
longtemps aussi que l'on établit des équivalences pour les benzopyrènes¹².

Depuis la mise en application de REACH¹³, certaines approches sont basées sur des analogies entre les substances. On peut citer le read-across (ou méthode des références croisées), ainsi qu'un outil appelé le QSAR¹⁴ (« *Quantitative Structure Activity Relationship* »), qui est une modélisation des propriétés des molécules.

La **Figure 12** montre un exemple d'analogie structure-toxicité. Une molécule dont on ne connaît pas les propriétés est comparée à des molécules qui lui ressemblent et dont on connaît la toxicité. On essaye de décrire ces molécules et de réaliser des analyses statistiques pour essayer de prévoir la propriété de la nouvelle molécule. Si elle est très ressemblante à la précédente, on peut penser qu'elle aura des propriétés très ressem-

Figure 12

L'analogie structure-toxicité nécessite des molécules de la même famille (ici, des molécules aromatiques ayant des substituants chlorés).



12. Benzopyrène : composé de formule $C_{20}H_{12}$ appartenant à la famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques et qui est un agent mutagène très cancérigène.

13. REACH (Registration, Evaluation and Authorization (and Restriction) of Chemicals) : règlement de l'Union européenne sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques, entré en vigueur le 1^{er} juin 2007, qui rationalise et améliore l'ancien cadre réglementaire sur les produits chimiques. Voir le **Chapitre d'I. Rico-Lattes** dans cet ouvrage *Chimie et expertise, santé et environnement*, coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2016.

14. Voir l'ouvrage *Chimie et expertise, sécurité des biens et des personnes*, chapitre de P. Toulhoat, coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2015.

blantes. Cette analogie ne peut évidemment être faite qu'à condition de se trouver dans la même famille chimique.

La **Figure 13** représente un travail réalisé sur des phtalates¹⁵. On y voit une zone de validité à l'intérieur d'une certaine famille, celle des phtalates. Quand les molécules sont suffisamment ressemblantes, on va prédire approximativement leur toxicité à partir d'un certain nombre de paramètres de caractérisation de la molécule. Mais cette zone est limitée. Dans cet exemple, si on prend les dioxines¹⁶, on sort complètement de la zone.

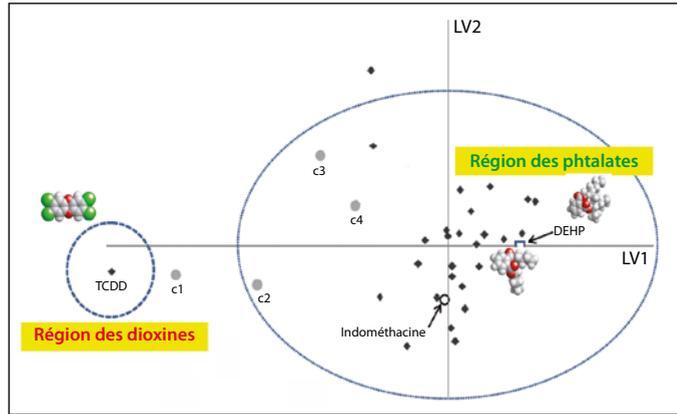


Figure 13

Domaine de validité de l'analogie par le modèle QSAR : les molécules doivent se trouver dans la même région pour pouvoir être utilisées.

Source : d'après Péry A.R.R. et coll. (2010). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **56** : 82-92.

4 Limites et perspectives des modèles

En descendant vers les faibles doses, on descend vers ce qui n'est pas observé, on va donc inférer : on infère en extrapolant, on infère en transposant, ou on infère par analogie. Il est certain que meilleure sera la connaissance des mécanismes (on a un développement considérable des connaissances en toxicologie et écotoxicologie), plus l'inférence sera fiable, donc plus l'incertitude sera réduite.

Pour autant, il faut garder un certain recul par rapport aux

modèles en question. En premier lieu, il faut les paramétrer correctement, il ne s'agit pas d'outils magiques. Les modèles toxicocinétiques et pharmacocinétiques dont on a besoin s'écrivent très facilement, et il suffit d'entrer des équations dans l'ordinateur (**Figure 14**). Mais pour travailler proprement, il faut que les paramètres aient été correctement ajustés, et ce n'est pas toujours le cas. Il est certes facile de dire qu'il y a un passage du poumon vers le sang, encore faut-il avoir mesuré ce passage, soit chez le volontaire sain, soit dans des modèles *in vitro*, ou chez l'animal, afin de paramétrer le modèle.

Aussi doit-on bien rappeler que les outils sont utiles mais ni absolus ni toujours disponibles, et donc à améliorer, sur la base de connaissances, notamment sur les modes d'actions. Ces connaissances se développent à grands pas : la toxicologie est de plus en plus intégrative.

15. Les phtalates sont souvent utilisés comme plastifiants des matières plastiques pour les rendre souples.

16. Dioxines : molécules hétérocycliques et aromatiques ayant deux atomes d'oxygène dans un cycle aromatique. Elles résultent essentiellement de procédés industriels : incinérateurs de déchets, fonderie, métallurgie, blanchiment de la pâte à papier, fabrication d'herbicides et de pesticides.

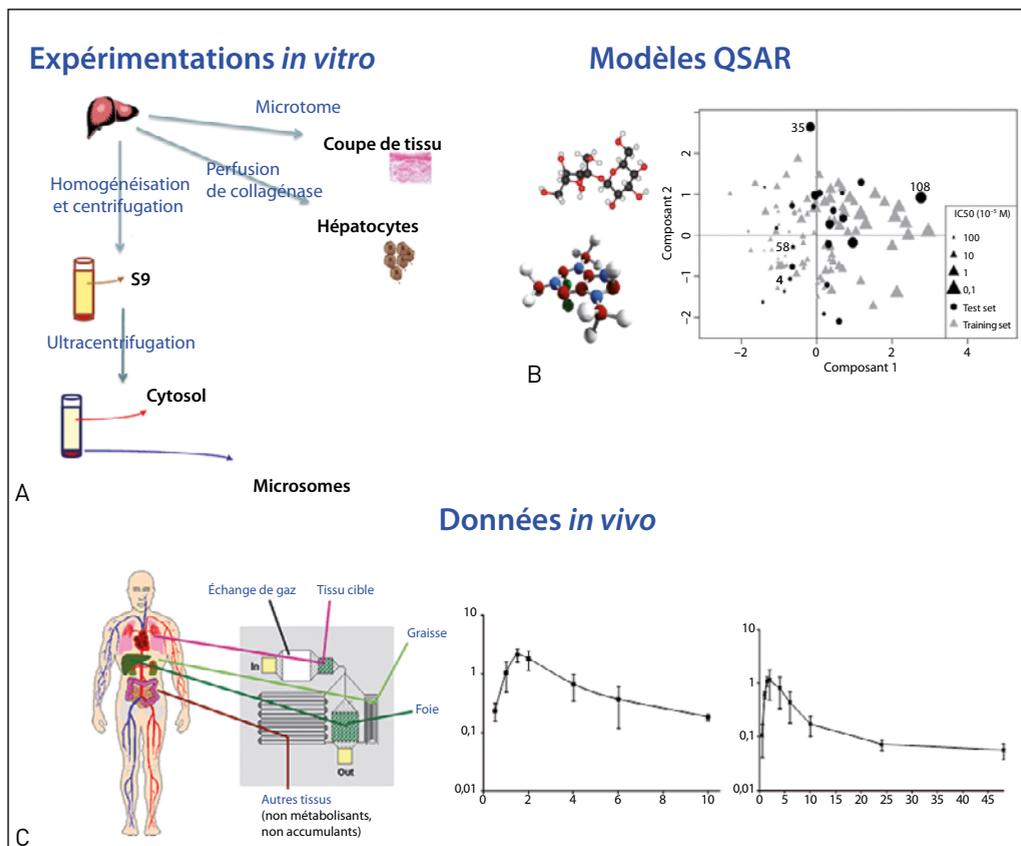


Figure 14

Méthodes de paramétrisation des modèles PBPK. A) Diverses expérimentations in vitro ; B) espace de validité du modèle QSAR ; C) données in vivo.

Les faibles doses : une inférence à maîtriser

La notion de faible dose n'est pas une notion absolue : elle est liée au fait qu'il y a des observations, ou pas d'observations, et que ces observations sont recevables ou pas. Dès qu'on est en dessous de la limite à partir de laquelle on ne voit plus rien, il faut inférer. Et le point important est de dire que ce n'est pas un saut dans l'inconnu, qu'on peut se baser sur des arguments scientifiques (modèle QSAR,

modèle PBPK, connaissance des mécanismes des modes d'action, etc.), pour fonder le mieux possible cette inférence vers les faibles doses.

Le point critique est de s'assurer de la continuité des mécanismes et de veiller à ce que les nouveaux outils qui sont en place s'améliorent continuellement, et qu'ils permettent d'être de moins en moins en aveugle pour ce saut vers le non observé.