Chapitre 8

Analyse du risque toxicologique

Gaétan Carrier, Denis Bard

La référence bibliographique de ce document se lit comme suit:

Carrier G, Bard D (2003)
Analyse du risque toxicologique.
In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques, pp. 203-226.
Gérin M, Gosselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P, Dewailly É, rédacteurs.
Edisem / Tec & Doc, Acton Vale / Paris

Note : Ce manuel a été publié en 2003. Les connaissances ont pu évoluer de façon importante depuis sa publication.

Chapitre 8

Analyse du risque toxicologique

Gaétan Carrier, Denis Bard

1. Introduction

2. Analyse des risques en santé publique

2.1 Approche directe

2.2 Approche indirecte

2.3 Approche combinée

3. Communication au grand public

4. Conclusion

Ce chapitre résume les principes, méthodes et pratiques de santé publique pour l'analyse des risques pour la santé humaine associés à l'exposition à des agents environnementaux nocifs. Les différentes approches utilisées pour l'évaluation des risques sont présentées, ainsi que leurs avantages et inconvénients. Les contextes favorables d'application de ces approches ainsi que leurs limites et incertitudes sont également abordés.

1. INTRODUCTION

Les risques pour la santé humaine associés à une menace environnementale font maintenant partie des préoccupations courantes de notre société. Il se passe rarement une journée sans que l'attention du public ne soit attirée par les médias sur les risques potentiels pour la santé humaine et pour l'environnement découlant notamment de 1) la contamination de la chaîne alimentaire, de l'air, de l'eau ou des sols par des BPC*, des dioxines, des furannes**, du mercure, du plomb, des résidus de pesticides utilisés en agriculture ou en milieux résidentiels, 2) la survenue d'un accident industriel majeur impliquant une industrie ou le transport de substances toxiques, 3) la menace d'un éventuel accident nucléaire et de ses effets néfastes à long terme. On évoque régulièrement les effets potentiels à long terme tels le cancer, les altérations des systèmes endocrinien, hormonal (reproduction), immunologique et nerveux. On met en garde les femmes enceintes et les mères contre la menace que courent les jeunes enfants, y compris les enfants à naître. Pour le grand public, l'évaluation et la gestion des risques environnementaux doivent faire partie des priorités des programmes législatifs de nos gouvernements. La mise sur pied de nouveaux projets par l'industrie doit faire l'objet d'une évaluation des impacts potentiels futurs sur les écosystèmes et leurs habitants. La santé publique est de plus en plus interpellée face aux inquiétudes des populations qui, par exemple, vivent en milieu agricole ou près d'une usine polluante qui dégage de la fumée depuis des années. L'industrie est de plus en plus soumise à une surveillance et à un contrôle de la part des gouvernements, ce qui l'oblige à se conformer à des normes et règlements en matière de rejets polluants dans l'environnement et de gestion des déchets produits. Même les organismes gouvernementaux, à tous les paliers de compétence, doivent se soumettre à ces exigences.

Lorsque survient un accident environnemental impliquant des substances toxiques, certaines questions sont posées aux spécialistes: Doit-on évacuer la population? Si oui, quel est le périmètre d'évacuation? Après l'accident, la population peut-elle réintégrer son domicile sans danger? Doit-on décontaminer les sites affectés? Si oui, à quel degré?

Les spécialistes de la santé et de l'environnement sont de plus en plus appelés à répondre à des questions complexes concernant ces préoccupations du public. Ils doivent posséder les connaissances et les outils qui leur permettent de documenter et de caractériser ces risques pour la santé.

On définit la caractérisation d'un risque pour la santé associé à l'exposition à un agent nocif spécifique ou à des agents nocifs spécifiques comme le processus qui conduit à estimer, dans la population exposée, l'incidence d'altérations de la santé attribuable à cet agent ou ces agents. La démarche scientifique qui conduit à cette caractérisation d'un risque pour la santé humaine est «l'évaluation des risques».

2. ANALYSE DES RISQUES EN SANTÉ PUBLIQUE

Sur le plan scientifique, l'analyse des risques est réalisée en utilisant des méthodes de recherche et d'analyse de deux disciplines qui s'intéressent à la santé humaine, l'épidémiologie et la toxicologie.

C'est à l'aide d'études épidémiologiques de type analytique que l'on étudie l'effet de l'exposition à divers facteurs, incluant l'agent spécifique à l'étude, sur l'occurrence des maladies.

Une étude épidémiologique de type analytique consiste toujours à comparer l'occurrence de l'effet étudié chez les individus exposés à l'a-

* BPC pour biphényles polychlorés; en France, on utilise plutôt l'acronyme PCB pour polychlorobyphényles.

** Furanne: ce mot peut s'écrire avec un ou deux «n».

gent à celle qu'on observe chez les non-exposés. En classifiant la population exposée par sous-groupes, du moins exposé au plus exposé, il est parfois possible d'établir une relation «dose-réponse» en fonction de la dose (du degré d'exposition) et ainsi caractériser le risque chez les exposés par rapport aux non-exposés. (Armstrong et coll., 1994). Le risque peut être caractérisé en valeur absolue, relative ou attribuable.

La toxicologie cherche à comprendre la réponse des organismes vivants exposés à des agents toxiques par l'étude du devenir des substances toxiques et de leurs effets dans l'organisme. Plus spécifiquement, elle cherche à définir la biodisponibilité de ces substances par les diverses voies d'entrée dans l'organisme, à comprendre comment la dose absorbée se distribue dans le temps entre les divers organes et tissus, et à établir le lien entre, d'une part, la dose d'exposition et la concentration dans les organes cibles et, d'autre part, le lien entre la concentration dans les organes cibles et l'apparition d'effets sur ces organes. Ce dernier point exige l'étude des mécanismes d'action impliqués au niveau des organes et des cellules. De plus, les toxicologues vérifient s'il existe un niveau seuil pour lequel des effets toxiques apparaissent, étudient l'interaction entre plusieurs substances toxiques présentes simultanément dans l'organisme et cherchent à caractériser des biomarqueurs spécifiques de l'exposition et de l'effet des substances toxiques dans l'organisme des mammifères.

Ces deux disciplines sont donc complémentaires et indispensables à la connaissance et à l'évaluation des risques pour l'humain. Les types de devis les plus utilisés dans les études épidémiologiques de type analytique, études prospectives et études cas-témoins, ont déjà été présentés au chapitre 4, alors que les concepts et méthodes analytiques utilisées en toxicologie pour l'étude de la relation dose-réponse ont été présentés au chapitre 5. Dans le présent chapitre, nous nous intéressons davantage aux motifs qui appuient les diverses approches d'analyse des risques en santé publique. Ces approches ont en commun d'essayer de mettre en évidence des liens entre les effets sanitaires soigneusement précisés et l'évaluation de l'exposition à des agents environnementaux bien définis. En analysant en détail les diverses études de risque à la santé humaine, on constate que les approches utilisées peuvent être regroupées sous trois entités: une approche directe, une approche indirecte et une combinaison des deux. Ces approches sont décrites ci-dessous. Le raisonnement qui appuie le choix de l'une ou l'autre des approches est discuté; les contextes dans lesquels chacune des approches est le plus avantageusement utilisée sont indiqués, de même que leurs limites et incertitudes. Le choix d'une approche dépend de l'objectif de l'étude (évaluation des risques associés à une exposition actuelle ou appréhendée, établissement ou révision d'une norme, évaluation de l'impact d'une mesure préventive), de sa faisabilité et du contexte dans lequel l'étude est réalisée (état des connaissances au moment de sa réalisation, réaction du public, situation géographique, budgets disponibles).

2.1 Approche directe

Définition

L'approche directe consiste à estimer l'incidence ou la probabilité d'altérations de la santé attribuables à un agent ou à des agents environnementaux sur la base de mesures directes de l'exposition des individus à cet agent (à ces agents), ainsi que de mesures directes des effets dont on soupçonne la présence suite à cette exposition.

Cette approche n'est applicable que dans les situations d'expositions actuelles ou passées pour lesquelles on peut obtenir une mesure de l'exposition réelle des populations et une mesure des effets induits par ces expositions.

Mesure directe de l'exposition

Par mesure directe de l'exposition, on entend celle qui est effectuée chez les personnes participant à l'étude ou sur un échantillon représentatif de la population à l'étude. Ainsi, la surveillance biologique de l'exposition, qui consiste à mesurer la concentration d'une substance toxique ou d'un de ses métabolites dans le sang, les lipides, l'urine, l'air expiré ou les cheveux constitue une approche directe d'évaluation de l'exposition, dans la mesure où un lien est établi entre les concentrations de biomarqueurs et le degré d'exposition actuelle ou passée. Quelques biomarqueurs fournissent une information sur l'exposition d'un passé lointain, étalé sur

plusieurs années. Ce sont essentiellement les substances dont le taux d'élimination de l'organisme est très lent, telles que les dioxines, les furannes, les BPC, le plomb et le cadmium, certaines substances radioactives. Quelques biomarqueurs fournissent de l'information sur l'exposition passée, allant de quelques semaines à un an, tels que le mercure dans les cheveux (environ un an, selon la longueur des cheveux), les adduits d'hydrocarbures ou d'aminés aromatiques polycycliques (HAP ou AAP) à l'albumine (quelques semaines), à l'hémoglobine (quelques mois) et à l'ADN (quelques semaines à environ un an) (Kershaw et coll., 1980; Perera 1996; DeCaprio, 1997). On peut cependant dire que la majorité des biomarqueurs de substances toxiques sont des indicateurs de l'exposition récente, tels que les métabolites des organophosphorés (Carrier et Brunet, 1999) ou le méthanol dans l'urine (Bouchard et coll., 2001). La surveillance biologique consiste, par exemple, à mesurer la concentration de la substance elle-même ou d'un de ses métabolites dans le sang ou dans l'urine, ou encore, à mesurer l'élimination de ceux-ci dans l'urine pendant une période de 24 heures.

On peut qualifier de mesure quasi directe de l'exposition la détermination de concentrations des agents à l'étude dans les milieux en contact avec les participants à l'étude, soit l'air inhalé soit la nourriture ou les boissons consommées. Ces mesures exigent toutefois une approche méthodologique garantissant une assez bonne représentation de la distribution réelle de l'exposition des sujets dans le temps. Ceci peut exiger le prélèvement d'un grand nombre d'échantillons dans ces milieux. La mesure quasi directe ne permet toutefois pas d'obtenir de l'information sur la quantité de substances absorbées par l'organisme, contrairement aux biomarqueurs.

Mesure directe de l'effet

L'approche épidémiologique traditionnelle, qui consiste à utiliser les données sanitaires de la population à l'étude pour mesurer l'occurrence d'une maladie chez des exposés et des non-exposés, constitue une approche directe de la mesure de l'effet dans cette population. Il existe plusieurs moyens d'obtenir de l'information sur divers indices de mortalité ou de morbidité en accédant à diverses banques de données sanitaires dans l'industrie, les hôpitaux et les rapports de statistiques nationales. Malheureusement, rares sont les maladies spécifiquement associées à un seul facteur.

Il existe également des biomarqueurs d'effets attribuables à des agents toxiques tels que la mesure de mutations de l'ADN, de l'induction d'un type particulier d'enzymes. Ces effets sont rarement spécifiques à un agent donné. Cependant, depuis quelques années, des recherches ont été entreprises afin de mettre au point des biomarqueurs spécifiques de l'effet attribuable à un agent donné.

Avantages de l'approche directe

Le principal avantage de l'approche directe est certainement le fait que les données d'exposition et d'effets proviennent directement des sujets à l'étude. La mesure de l'exposition et de l'effet, avec des marqueurs spécifiques à l'agent dans une étude épidémiologique, contribue certainement à améliorer la précision de l'étude, en augmentant sa puissance pour un nombre donné de sujets exposés, et sa justesse, en favorisant une meilleure classification des exposés et des non-exposés à l'agent et une meilleure classification des sujets réellement atteints par cet agent.

La surveillance biologique des effets attribuables à des agents toxiques tels que la mesure de types particuliers de mutations de l'ADN, de l'induction enzymatique, lorsque spécifique, a le grand mérite de permettre l'observation d'effets précoces avant même l'apparition de la maladie et de détecter les sujets les plus susceptibles d'être affectés par l'agent toxique.

En fait, l'analyse idéale des risques serait celle pour laquelle on pourrait obtenir avec précision à la fois la mesure directe de la distribution de la dose interne d'un agent en fonction du temps, découlant de l'exposition de la population à l'étude, passée et actuelle, ainsi que l'incidence des effets que l'on pense attribuables spécifiquement à cette exposition. Ce type d'approche ne pourra exister que si une collaboration étroite est établie entre épidémiologistes et toxicologues. Les avancées récentes en épidémiologie analytique vont dans ce sens, grâce à l'utilisation de biomarqueurs spécifiques de l'exposition ou de l'effet associés à l'agent environnemental ou aux agents environnementaux à l'étude. On qualifie souvent ce type d'approche d'épidémio-

logie moléculaire. Les recherches de développement de tels outils de mesures directes de l'exposition et de l'effet sont en pleine expansion, et les perspectives semblent prometteuses.

Limites et incertitudes de l'approche directe

Les limites de l'approche directe sont évidemment associées à la précision des indicateurs directs de l'exposition passée et de l'effet. Elles se résument

- à la difficulté de mettre en évidence *des* risques faibles;
- à la difficulté d'obtenir des marqueurs d'exposition représentatifs de toute la période d'exposition, surtout pour des expositions chroniques;
- à la faible précision de plusieurs marqueurs biologiques pour la mesure à court et à moyen terme induisant ainsi une source d'erreurs sur les résultats de l'étude;
- aux possibles difficultés d'établir un lien précis entre la mesure de marqueurs précoces d'effets et la probabilité d'apparition de la maladie;
- à la difficulté de trouver des marqueurs spécifiques de l'effet pour un agent donné;
- au problème de classification des exposés et des non-exposés et de l'assignation de l'effet à une source spécifique.

2.2 Approche indirecte

Définition

L'approche indirecte est le processus d'estimation indirecte de l'incidence (ou la probabilité d'apparition) d'effets anticipés chez l'humain exposé à un agent ou à des agents nocifs*, ou qui pourrait être exposé dans le futur, dans un contexte spécifique, en se basant sur une étude indirecte de l'exposition de la population à l'étude et de son impact sur les individus.

Dans le but principal de fournir un outil standardisé d'aide à la décision à ceux qui doivent gérer les risques environnementaux, l'Académie des sciences américaine (NRC, 1983) a proposé une démarche d'analyse des risques qui a été adoptée par les principaux organismes concernés par l'élaboration des normes environnementales et l'application des règlements en matière d'environnement et de santé, d'abord aux Etats-Unis, puis dans l'ensemble des pays occidentaux. Elle est communément appelée «Risk Assessment Study», expression qui est le plus souvent traduite en français par «Étude d'évaluation des risques» ou encore parfois par «Analyse des risques». Elle se veut une approche qui intègre l'ensemble des connaissances environnementales, cliniques, épidémiologiques et toxicologiques pour estimer les risques à la santé d'une population exposée à un agent sans que des mesures de l'exposition et des effets soient réalisées sur la population à l'étude. Cette approche a connu depuis ce temps un essor considérable aux États-Unis et ailleurs dans le monde. Les organismes tels que l'Agence de protection environnementale américaine, «Environmental Protection Agency (US EPA)», et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconisent l'utilisation de démarches analytiques qui s'appuient sur des méthodes rigoureuses approuvées par la communauté scientifique. C'est ainsi que l'on voit surgir des publications sur les méthodes d'analyses statistiques des données environnementales, sur la modélisation de la dispersion et de la distribution de polluants dans l'environnement, sur les techniques de mesure en milieux inertes et biologiques, sur la modélisation de la relation des réalités biologiques au niveau cellulaire, tissulaire ou organique chez les êtres vivants, sur les approches analytiques permettant de tenir compte de l'incertitude attribuable à certains paramètres de l'étude ou associés au résultat global de l'étude. Elle fait donc appel à toutes les disciplines concernées par les problèmes de santé associés aux agents environnementaux. Puisque cette démarche a été inventée pour fournir un outil d'aide à la décision pour les gestionnaires de risques, elle s'imbrique dans une démarche globale «Recherche - Evaluation du risque - Gestion du risque» qui peut être représentée par le paradigme ou modèle de la figure 8.1.

Le rôle du spécialiste en santé publique dans ce paradigme consiste à réaliser l'étape d'évaluation du risque coincée entre la recherche et la

* Agent nocif étant considéré comme un agent physique ou chimique qui possède un potentiel intrinsèque d'induire un effet toxique au delà d'une charge corporelle donnée ou d'une concentration donnée à un organe cible.

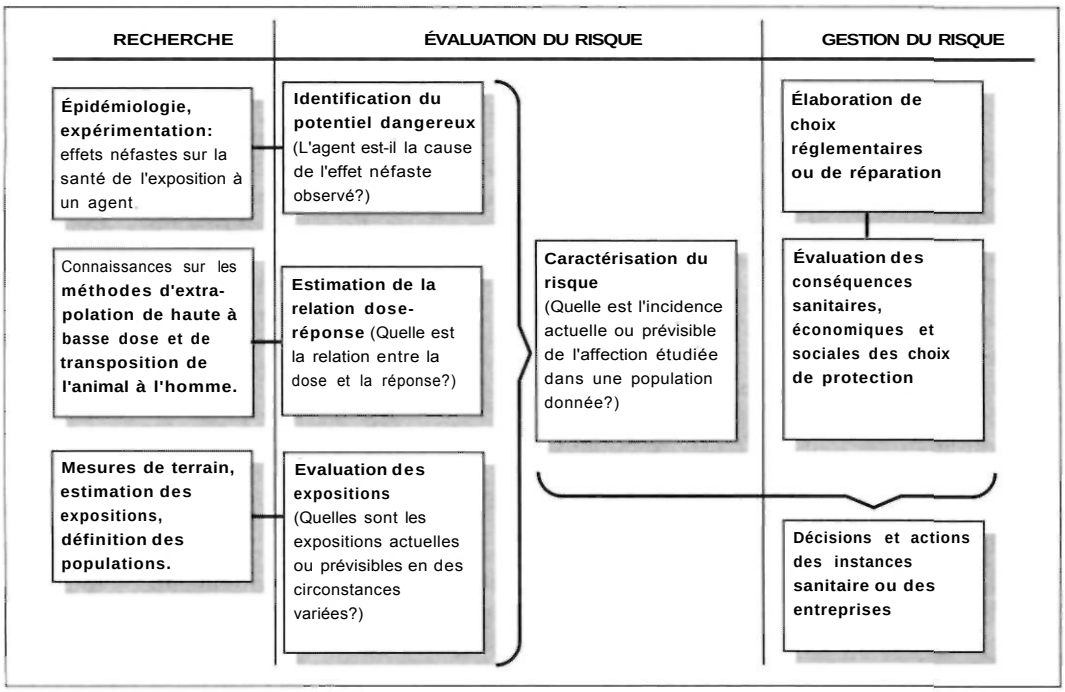


Figure 8.1 Composantes du paradigme «Recherche - évaluation du risque - gestion du risque»
Source: NRC (1983)

gestion du risque, ce qui ne l'empêche évidemment pas d'être lui-même un chercheur. En revanche, l'un des résultats d'une évaluation de risque est de préciser les domaines dans lesquels l'incertitude est la plus importante, quant aux conséquences sur la caractérisation du risque, et ceux dans lesquels les recherches à mener sont prioritaires. Le spécialiste de la santé publique a également un rôle à jouer lors de la communication du risque dans la partie gestion du risque du paradigme.

L'un des points clés de la démarche est de bien différencier et de bien séparer l'évaluation du risque de sa gestion, entendue ici comme le processus de prise de décision, qui doit rester de la responsabilité du décideur, et non de celle du chercheur ou de l'expert. Ceci permet en principe d'éviter que les hypothèses nécessairement émises aux différentes étapes du processus de l'évaluation des risques ne soient influencées, de manière plus ou moins consciente, dans un sens qui les rendent plus faciles à gérer par le décideur.

Quatre étapes sont classiquement distinguées dans l'évaluation du risque (figure 8.1):

- l'évaluation du potentiel dangereux (*hazard assessment)* de l'agent à étudier, indépendamment de la probabilité de réalisation du risque de voir se manifester ses effets néfastes;
- l'estimation des expositions (*exposure assessment)* des populations susceptibles d'être ou d'avoir été exposées;
- l'estimation de la relation dose-réponse (*dose-response assessment);*
- enfin, l'étape de synthèse, appelée caractérisation du risque (*risk characterization)* permet de décrire, pour chaque circonstance d'exposition de chacun des groupes exposés, la probabilité d'apparition des effets néfastes évoqués.

Nous allons maintenant résumer ces quatre étapes avec une approche critique quant à leur utilisation.

Étape I: Évaluation du potentiel dangereux

L'organisation et la conduite d'une analyse du risque soulèvent de nombreux problèmes pratiques. L'étape 1 est cruciale, car elle sert à déceler les substances dangereuses dont devra tenir compte l'étude et à retenir les effets à analyser.

Pour la réalisation de cette étape, il faut procéder en trois temps:

- effectuer un examen critique des publications existantes sur les substances en cause dans cette étude;
- passer en revue les données concernant tous les facteurs environnementaux susceptibles d'exercer une influence sur cette analyse (y compris les interactions éventuelles avec d'autres agents) ainsi que les éléments connus au sujet de la distribution spatiale et temporelle de ces substances;
- examiner avec grand soin les propriétés toxicologiques et les données épidémiologiques relatives aux produits étudiés et ce, afin de tirer de l'information notamment sur les effets de ces substances, sur les mécanismes d'action en jeu, sur la relation entre la dose et la réponse observée, sur la toxicocinétique (devenir des substances toxiques dans les divers tissus et organes des êtres vivants en fonction du temps), sur la toxicodynamique (relation entre la concentration dans les tissus ou organes cibles et l'effet toxique) et sur les interactions avec d'autres substances.

Le choix des substances et des effets à analyser et l'intégration des connaissances acquises durant cette étape sont déterminants pour la conception, la conduite d'une étude et l'analyse ultérieure des résultats. Ainsi, l'accès facile et rapide à des banques de données complètes sur l'ensemble des sujets de l'analyse peut être d'un grand secours pour ceux qui réalisent ce type d'étude.

Associer un agent quelconque, physique, chimique ou biologique, à un risque de survenue d'une affection humaine est par principe du ressort de l'épidémiologie, avec une restriction importante: les études épidémiologiques prennent toujours du temps, pour ne pas parler de considérations de coût, même dans le cas où l'on étudie des phénomènes aigus. Dans le cas des cancers dont le pic de survenue se manifeste entre 5 ans (cas des leucémies radio-induites) et 15 ans, voire plus (pour la majorité des cancers solides), il semble difficile d'attendre le résultat d'un ensemble d'études aux conclusions convergentes pour prendre une décision de protection du public. Dans l'évaluation du potentiel dangereux lié à une exposition environnementale, on devrait pouvoir disposer d'un ensemble d'études aux résultats convergents sur un plan qualitatif (il existe une association entre l'exposition et l'effet) et quantitatif (le risque par unité d'exposition ou de dose, ou la pente de la courbe dose-effet, sont homogènes). C'est rarement le cas, à l'exception par exemple de l'exposition au radon domestique (chapitre 17). Le plus fréquemment, en matière de pathologie environnementale et notamment de cancers, maladies relativement rares, on a affaire à des agents faiblement pathogènes ou à des expositions faibles, et à des affections pathologiques multifactorielles. Il en résulte des risques relatifs faibles et instables, très sensibles aux facteurs de confusion et aux biais de toute nature. Dans ces conditions, les diverses études épidémiologiques menées par différents groupes de chercheurs sur le même sujet, mais en des temps et des lieux différents, aboutissent fréquemment à des conclusions discordantes. Deux exemples illustrent cette situation: d'une part, l'association entre divers types de cancers et l'exposition aux dioxines et composés voisins, et, d'autre part, l'association entre les leucémies et les champs électromagnétiques.

Le tableau 8.1 résume les résultats des études épidémiologiques de tous types conduites sur l'association entre l'exposition aux dioxines et composés voisins et le risque de cancer: que conclure d'une telle disparité de sites de survenue de cancers, les études étant par ailleurs de qualité inégale (puissance, mesure de l'exposition)? Le choix prudent est de retenir le potentiel cancérogène de ces composés. C'est ce qu'a fait l'OMS en 1997, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC [IARC, 2002]) et l'US EPA (US EPA, 1999a). Mais faut-il retenir les cancers pour chaque organe incriminé ou seulement les plus fréquemment associés? Le groupe d'experts du CIRC ne se prononce pas sur ce point.

Une situation analogue s'observe avec les champs magnétiques, auxquels les leucémies sont associées de façon inconstante: si l'on ne considère que les études de qualité satisfaisante, on retrouve une association statistiquement significative dans 2 études sur 7 chez les enfants, et 14 fois sur 31 chez l'adulte (Guénel et Lellouch, 1993). Bien entendu, la convergence parfaite des résultats d'études épidémiologiques menées indépendamment sur un même sujet est exceptionnelle. Sans rouvrir le débat sur les

Tableau 8.1 Études épidémiologiques sur le risque de cancer associés à une exposition aux dioxines et composés voisins (Bard, 1995).

Type de cancer	Type d'étude*	Nombre d'études positives**	Nombre d'études négatives***
Sarcome des tissus mous	C	8	28
	KT	4	6
Lymphome non hodgkinien	C	4	32
	KT	4	9
Maladie de Hodgkin	C	1	35
Foie et voies biliaires	C	1	35
	KT	0	1
Estomac	C	3	33
Rectum	C	1	35
Poumon	C	4	32
Peau	C	1	35
Ovaire	C	1****	35
	KT	1	–
Sein	C	1****	35
Testicule	C	1	36

Toutes expositions professionnelles (fabrication, usage de produit contaminés) et environnementales prises en compte
*C = cohorte; KT = cas-témoins
**Résultat statistiquement significatif
***Résultats non statistiquement significatifs, y compris en cas de puissance insuffisante
****Effet protecteur

critères de causalité en épidémiologie, qui sort du champ de ce chapitre, il faut rappeler que la perspective est ici décisionnelle: un avis de l'évaluateur de risque est impérativement requis. Ces exemples montrent clairement la marge d'interprétation laissée à ce dernier.

Enfin, les expositions sont très souvent mal caractérisées, permettant rarement rétablissement de relations dose-réponse précises, ce qui n'ôte bien sûr rien à la valeur d'un test de tendance comme argument de causalité, mais pose un problème très concret pour l'établissement de limites de protection.

Au total, des décennies d'études épidémiologiques n'ont permis d'obtenir des certitudes que pour quelques dizaines de cancérogènes (Vainio et Wilbourn, 1991; IARC, 2002). Force est donc de faire appel aux données de l'expérimentation animale *in vivo* ou *in vitro*. Dans le cas du potentiel cancérogène des dioxines, la 2,3,7,8-tétrachlorodîbenzo-p-dioxine (la célèbre dioxine de Seveso, ou 2,3,7,8-TCDD), toutes les études menées sur l'animal *in vivo* montrent qu'il s'agit d'un cancérogène très puissant (IARC, 1997). Le tableau 8.2 montre que deux des organes cibles de cette molécule chez le rongeur sont le foie et la glande thyroïde, ce qui n'apparaît pas dans la plupart des études épidémiologiques. En revanche, l'incidence des cancers cestrogénodépendants est abaissée chez les animaux d'expérience, comme chez les femmes dans certaines études épidémiologiques (tableau 8.1).

Les études expérimentales ont pour avantage d'être plus faciles et moins coûteuses que les études épidémiologiques: elles sont par conséquent plus fréquemment disponibles. Par ailleurs, puisqu'il s'agit d'expérimentation et non d'observation, la possibilité de biais est moindre. La question des risques faibles, multifactoriels, se pose toutefois également, avec leurs problèmes de puissance. L'un des moyens d'y pallier — et la pratique est courante — est d'augmenter les doses. Les études animales sont réalisées en exposant les animaux à des doses très élevées, afin de diminuer le nombre d'animaux nécessaires. Même si l'on s'efforce, au niveau expérimental, d'obtenir des données pour des doses les

Tableau 8.2 Principaux sites de cancers observés après administration de 2,3,7,8-TCDD chez l'animal (Bard, 1995)

Composé	Espèce (sexe)	Type de cancer
2,3,7,8-TCDD	rat (F); souris (F+M)	foie
	rat (M); souris (F+M)	thyroïde
	rat (F+M)	oropharynx
	rat (F)	poumon
	souris (F)	sarcome des tissus mous***
Hexa-CDD*	rat (F+M); souris (F+M)	foie
PCB**	rat (F+M); souris (F+M)	foie

* Hexa-chlorodibenzo-p-dioxines
** Polychlorobiphényles
***Après application cutanée

plus faibles possible, on ne peut aller infiniment bas dans l'échelle des doses, au risque de ne rien observer et de devoir augmenter considérablement la taille des échantillons. Généralement, pour des raisons pratiques, le nombre d'animaux par groupe, groupes d'animaux exposés à diverses doses et groupe contrôle, dépasse rarement 100. Ainsi, les effectifs peuvent rester limités, avec le risque de faire apparaître des effets, par exemple des cancers, qui reflètent une action toxique non spécifique et non pertinente, puisque de telles doses sont très improbables en exposition humaine. Enfin, le problème de la validité de la transposition qualitative d'une espèce à l'autre est toujours posé, faute de compréhension du mécanisme biologique sous-jacent. Par exemple, l'essence sans plomb est néphrotoxique chez le rat mâle. Dans ce cas rare, il a pu être démontré que le risque pour l'espèce humaine était en principe nul, car l'apparition de cette lésion implique la mise en jeu d'une protéine particulière, l'α_{2u}-globuline, spécifique du rat mâle (Paustenbach, 1989).

Diverses institutions ont proposé leur méthode de combinaison des données humaines et expérimentales pour arriver à une classification des degrés de certitude atteints quant au potentiel cancérogène des agents étudiés (monographies du CIRC [IARC, 2002] ou de l'US EPA, 1999a).

Étape II : Estimation des expositions individuelle et collective

L'évaluation de l'exposition revêt une grande importance dans les études d'analyse du risque. La validité des études d'analyse du risque dépend à la fois de la connaissance de la dose d'exposition à laquelle la population est soumise et de la relation entre cette dose et les effets produits *(voir l'étape III plus loin).*

Depuis quelques années, des efforts ont été laits pour améliorer les techniques d'estimation des doses reçues et pour que ces estimations soient les plus représentatives de la dose réelle reçue par cette même population. C'est ainsi qu'on voit surgir de nombreuses publications sur

- des modèles de dispersion des polluants émis par plusieurs sources dans l'air, l'eau et le sol qui tiennent compte de la position de ces sources d'émission, des conditions météorologiques, des conditions des sols, des obstacles en présence, etc.;
- des modèles de distribution spatiale des polluants, basés sur des méthodes d'analyse empruntées à la géostatistique: variogramme, krigeage, construction de courbes de contour après ajustement des données mesurées grâce au modèle de distribution spatiale *(mapping);*
- des modèles de bioaccumulation des polluants dans les aliments cultivés en milieu contaminé;
- des techniques de mesure des concentrations de polluants dans les divers milieux, y compris dans les tissus biologiques des animaux et des humains;
- des méthodes d'analyse de données utilisées afin de tenir compte de la dose d'exposition, des comportements et des habitudes des individus.

Cette étape consiste à décrire et à quantifier aussi précisément que possible les expositions

Tableau 8.3 Effet du choix d'hypothèses moyennes ou maximales dans l'estimation de la dose ingérée d'un polluant présent dans l'eau de boisson, par comparaison à une dose de référence considérée comme sans risque (exemple fictif)

		Moyenne	Maximale
Concentration dans l'eau de boisson	mg/L	12	24
Consommation d'eau	L/j	1,5	2,5
Dose reçue	mg/j	18	60
Dose de référence	mg/j	20	20

des populations, par groupes pertinents d'âge et de sexe, puisque la sensibilité à une même dose unitaire peut varier selon le groupe; l'exposition dans un groupe d'âge donné peut également varier au sein d'une même population. Par exemple, les habitudes alimentaires ou l'ingestion de poussière du sol varient largement selon les groupes d'âges. L'épidémiologie descriptive devrait occuper ici une place de choix. Malheureusement, ce type d'étude n'est guère valorisé et les données manquent souvent. On est donc amené, particulièrement dans l'évaluation des expositions, à faire des hypothèses sur la manière dont les individus sont exposés. La formalisation de ces hypothèses, sur un plan général, peut s'effectuer de deux manières. La première, longtemps retenue par l'US EPA, consiste à prendre pour référence l'hypothétique «individu le plus exposé» *(maximum exposed individual).* Paustenbach (1989) rapporte par exemple le cas de l'évaluation des expositions aux polluants émis par un incinérateur municipal. Les hypothèses retenues étaient que cet individu hypothétique a) vivait 70 ans sur une ferme dans un rayon de 1 mille de l'incinérateur; b) tirait 10 % de sa consommation de poisson d'un étang de la ferme; c) avait ingéré étant enfant une quantité importante de sol contaminé à un certain degré (hypothèses de transfert entre compartiments de l'environnement); d) inhalait de cette poussière; e) jardinait régulièrement et avait un contact dermique fréquent avec la poussière; f) ingérait 50 % de ses légumes, 40 % de ses laitages, 44 % de sa viande à partir des productions contaminées de la ferme; g) se baignait dans l'eau de l'étang et buvait régulièrement de cette dernière; enfin, h) passait 80 % de son temps sur la ferme. Toutes ces hypothèses, chacune individuellement plausible, conduisent, combinées, à des estimations clairement déraisonnables, ou applicables au mieux à un très petit nombre de sujets. L'alternative est soit la conduite d'études au cas par cas soit le choix d'hypothèses médianes. Quoi qu'il en soit, il est toujours nécessaire d'émettre des hypothèses. Il peut s'agir à tout le moins d'appliquer les valeurs publiées, très générales, à la population particulière étudiée. Par exemple, on admet qu'un adulte inhale en moyenne 20 m^3 d'air/24 h, qu'un enfant de 2 à 6 ans ingère 60 à 80 mg/j de poussière. On dispose dans la littérature, essentiellement nord-américaine, de la distribution en centiles de ces valeurs (US EPA, 1999b). Le tableau 8.3 montre les résultats de choix d'hypothèses d'exposition d'une population par rapport à une valeur considérée comme sans risque. Plusieurs logiciels permettent de combiner les distributions de chacun des paramètres d'exposition, par des méthodes de Monte-Carlo, pour aboutir à une estimation finale unique et raisonnable, avec son intervalle de confiance. On est parfois conduit à utiliser également des données d'émission à partir d'une source pour estimer les expositions, à l'aide de logiciels de simulation de transfert dans l'environnement des agents étudiés.

Étape I I I : Estimation de la relation dose-réponse

L'estimation de la relation «dose-réponse» pose le plus souvent le problème du risque à faibles doses. Les données précises sur l'exposition dans les études épidémiologiques faisant fréquemment défaut, on est conduit à utiliser les résultats des expérimentations, où les doses administrées sont élevées. Deux concepts énoncés d'abord dans le champ de la radioprotection, celui *d'effet déterministe* et celui *d'effet stochastique* attribuable à une exposition, doivent être introduits à ce stade. Les *effets déterministes* sont ceux dont la gravité est fonction de l'exposition. Un exemple simple est celui des brûlures, quelle

qu'en soit la cause: chacun en a fait l'expérience. Ce type d'effet a aussi pour caractéristique de survenir à relativement forte dose et de présenter un seuil d'action. Les *effets stochastiques* sont ceux dont la fréquence, mais non la gravité, est fonction de l'exposition. Les cancers en constituent un exemple prototype. A cause de l'incertitude associée au comportement de ces substances sur les cellules à très faibles doses et de notre incapacité à définir un seuil d'apparition d'effet, on suppose que ces effets ne présentent pas de seuil et qu'à toute dose, si minime soit-elle, correspond un risque; du moins cette hypothèse ne peut pas être rejetée pour les cancers induits par les radiations ionisantes.

Effets déterministes

Pour l'estimation des risques associés à de tels effets, on ne possède que très rarement des données sur la relation qui lie l'augmentation de la dose d'exposition à l'incidence de l'effet étudié. Dans une analyse de risque de ce type, on cherche plutôt à s'assurer que l'exposition est inférieure à un niveau de dose («dose de référence» ou DR_f) dont on est raisonnablement sûr qu'il ne produira pas d'effet. Ces doses de référence sont définies en deux étapes.

Première étape

La première étape consiste à réaliser des études expérimentales visant à définir les seuils suivants:

- la dose minimale entraînant un effet nocif observé «DMENO» (le *Lowest Observed Adverse Effect Level* «LOAEL» des Anglo-Saxons);
- la dose sans effet nocif observé «DSENO» (*No Observed Adverse Effect Level* «NOAEL»).

Dans les intitulés DMEO ou DSEO (LOEL et NOEL), l'absence de l'adjectif «nocif» (ou *adverse)* est une référence au fait qu'une anomalie statistiquement significative n'est pas forcément associée à un effet néfaste sur la santé, mais peut être au contraire le témoin de la mise en jeu de mécanismes normaux de défense. Ainsi peut-on observer des augmentations sériques transitoires de certaines enzymes chez des sujets exposés à un agent chimique. Par ailleurs, dans les intitulés DMENO ou DSENO (LOAEL et NOAEL), l'adjectif «nocif» [N] fait référence à un effet délétère sur un tissu ou un organe, se manifestant par des signes et symptômes observables chez l'animal.

Les seuils DMEO et DSEO sont établis en exposant des groupes d'animaux (environ 50 par groupe dans les meilleures études) à diverses doses et en comparant les résultats avec un groupe témoin. La DMEO correspond à la plus faible dose d'une substance toxique pour laquelle on observe une différence statistiquement significative entre l'incidence des effets produits dans le groupe exposé et celle qui est constatée dans le groupe témoin. La DSEO correspond à la dose la plus élevée de substance qui ne cause aucune augmentation statistiquement significative des effets produits dans le groupe exposé par rapport au groupe témoin.

Un exemple de détermination de DSENO et DMENO est proposé au tableau 8.4. Trois groupes d'animaux exposés respectivement à des doses d'une substance toxique de 25, 50 et 100 mg/m^3 sont comparés à un groupe contrôle (doses nulles). Les DSENO et DMENO sont déterminées en comparant statistiquement chaque groupe exposé au groupe contrôle, avec un degré de rejet de l'hypothèse nul (absence statistique d'effet) à 95 % de signification.

Cette méthode a des limites: par exemple, celle de l'incertitude dans laquelle on se trouve pour conclure si la DME[N]O n'aurait pas pu être plus basse encore, sous des conditions expérimentales différentes, par exemple en augmentant le nombre d'animaux dans les groupes.

La DSE[N]O doit être l'une des doses expérimentales; sa valeur dépend du protocole utilisé (espacement des doses, par exemple) et de la puissance de l'expérimentation, c'est-à-dire le nombre d'animaux et le nombre de doses. Lorsque plusieurs jeux de données fournissant une DSE[N]0 sont disponibles, on choisira la valeur la plus élevée. En principe, plus les sujets sont nombreux, plus petite sera la DSE[N]O. Crump (1984) souligne que la DSE[N]O est basée sur des critères purement qualitatifs (observe-t-on ou non un effet?). Une quantité d'information importante est perdue, par exemple l'allure (la pente) de la relation dose-effet, ce qui a pour conséquence l'établissement de DSE[N]O inadéquates (Davis et Svendsgaard, 1990). On notera par ailleurs, au tableau, que la DSENO aurait aussi bien pu être située à droite du seuil, selon le protocole expérimental choisi, y compris, bien sûr, la puissance statistique de l'étude.

Crump (1984) et Clewell et Andersen (1989) ont proposé une autre méthode pour l'estimation des DME[N]O ou DSE[N]O, laquelle semble

Tableau 8.4 Détermination de la DSENO et de la DMENO

	Concentrations en mg/m³			
	0	25	50	100
Nombre d'animaux sans l'effet étudié	83	45	45	40
Nombre d'animaux avec l'effet étudié	3	4	7	10
Nombre total d'animaux	86	49	52	50
% d'animaux atteints	3,61%	8,2%	13,5%	20%
Test de l'écart-réduit (z)		p = 0,118	p = 0,035	p = 0,009
Décision au seuil de confiance α = 5 %		DSENO	DMENO	

avoir actuellement la faveur de l'US EPA. Des modèles mathématiques de relation dose-réponse, très voisins de ceux présentés et discutés plus loin, servant à l'extrapolation de doses élevées à des doses faibles pour les effets sans seuil, sont employés pour les données discrètes et continues. Ces modèles sont biologiquement plausibles, car ils couvrent l'étendue des doses expérimentales et tiennent compte de la cinétique et de la dynamique des molécules biologiquement actives. À l'aide des courbes ainsi déterminées, les auteurs proposent donc d'utiliser la limite inférieure de l'intervalle de confiance statistique sur la dose (dose «repère» ou *benchmark dose)* correspondant à une faible augmentation d'effet (excès de risque de 10 %), par rapport à leur survenue spontanée chez les animaux témoins, au lieu de la DSE[N]O. La méthode n'élimine cependant pas la nécessité de transposer les données animales à l'humain.

Seconde étape

La seconde étape consiste à appliquer à ces valeurs une série de facteurs de «sécurité» ou d'«incertitude», aboutissant à un niveau de dose («dose de référence») dont on est raisonnablement sûr qu'il ne produira pas d'effet chez l'humain.

Ainsi, pour obtenir une dose journalière tolérable à partir d'une DME[N]0 ou d'une DSE[N]0, on divise l'une ou l'autre de ces valeurs par une série de «facteurs d'incertitude» (FI). Pour des raisons évidentes, il arrive que l'on dispose plus souvent qu'autrement d'une valeur DMEO plutôt que d'une valeur DSEO. On effectuera la conversion DMEO à DSEO en appliquant à la DMEO un FI, habituellement 10.

Un autre facteur de correction (inter-espèces) suppose que l'espèce humaine est 10 fois plus sensible que l'espèce animale sur laquelle on a réalisé l'expérimentation.

Enfin, un troisième niveau d'incertitude (intra-espèce) tient au fait que la variation interindividuelle chez l'humain est plus considérable que celle qu'on rencontre chez l'animal de laboratoire. Le FI intra-espèce retenu est généralement de 10. Il permet la prise en compte de la variabilité de nombreux processus biologiques et de l'«incertitude expérimentale».

On construit ainsi un «facteur de sécurité» pouvant atteindre 1000 à partir d'une DMEO et de 100 à partir d'une DSEO. Dans la pratique, sauf dans une approche standardisée comme celle de l'US EPA, des facteurs de sécurité variables sont appliqués selon le jugement d'experts.

Dans certains cas, l'absence de données fiables est telle que l'évaluateur proposera d'ajouter un FI supplémentaire. C'est le cas, par exemple, lorsque l'on doit traiter un problème chronique à partir de données expérimentales sous-chroniques.

Au final, l'US EPA (Barnes et Dourson, 1988) propose l'emploi d'une «dose de référence» (DR_f) opérationnelle, obtenue à partir d'une DSEO ou d'une dose repère que divisent les FI et un éventuel «facteur de modification» (FM) correspondant à un jugement d'expert(s) sur l'intégralité des données:

Équation 1

$$DR_f = \frac{(DSEO \text{ ou } DMEO \text{ ou Dose repère})}{(FI_1 \times FI_2 \times FI_3 \times FM)}$$

Les auteurs soulignent que cette DR_f est une estimation, dans un domaine d'incertitude qui peut couvrir un ordre de grandeur, d'une exposition quotidienne vraisemblablement sans risque

appréciable de survenue d'effet néfaste dans une vie entière, et ce, pour les populations humaines, y compris les groupes les plus sensibles.

Sur le plan de la gestion du risque, la DR_f représente la référence en dessous de laquelle il n'y a, en principe, pas de raison d'intervenir ni sur le plan de l'urgence ni sur le plan réglementaire. Toutefois, il n'y a pas de garantie d'absence de risque. Au-dessus de la DR_f et plus on la dépasse, le risque est théoriquement plus grand, et interviennent alors les éléments mis en lumière lors de l'étape d'estimation de l'exposition dans l'évaluation du risque.

Effets stochastiques ou effets considérés sans seuil

Pour les effets stochastiques ou considérés sans seuil, principalement les effets cancérogènes, on cherche à définir la dose qui correspond à un excès de risque attribuable au facteur étudié qui est considéré acceptable socialement (ERC_A). Elle est appelée dose virtuellement sûre (DVS). Cette dose socialement acceptable doit être préalablement établie par les organismes responsables de la protection de la santé des populations. Si tel n'est pas le cas, l'évaluateur estimera le risque aux doses déterminées dans son analyse et présentera les résultats de son estimation sans référence à une DVS. Le risque acceptable devra en principe être établi par les décideurs. Généralement, en plus de considérer les résultats de l'analyse de risque, cette DVS est déterminée en tenant compte de facteurs sociaux, économiques et politiques. Par exemple, l'US EPA propose comme DVS la dose pour laquelle l'excès de risque est inférieur à 1 cas/10^6 à 1 cas/10^5 personnes exposées. Ensuite, l'évaluateur doit choisir le modèle d'extrapolation «hautes doses vers les faibles doses» qu'il utilisera pour estimer le risque de ces effets. L'utilisation des données épidémiologiques est *a priori* préférable, car elle permet de s'affranchir des considérations de transposition de l'animal à l'humain. Elles sont hélas rarement disponibles. Des exemples peuvent être trouvés dans le chapitre sur les rayonnements ionisants (chapitre 17). Des modélisations ont aussi été conduites dans le cas de la dioxine (Steenland et coll., 2001). Dans la plupart des cas, on ne dispose que de données expérimentales pour lesquelles plusieurs modèles d'extrapolation de hautes à basses doses ont été développés par divers auteurs pour estimer ces risques. Quelle que soit l'approche utilisée, la validation des résultats du risque calculé à l'aide de modèles d'extrapolation «hautes doses - faibles doses» est pratiquement hors d'atteinte pour les expositions à très faibles doses. Ainsi, la justification du choix d'un modèle d'extrapolation particulier devient un réel problème dans les études d'estimations de risque de cancers. Même si la plupart des modèles proposés pour estimer l'excès de risque à faibles doses s'ajustent bien aux données sur la relation «risque - doses observables», les résultats des estimations aux faibles doses peuvent varier grandement d'un modèle à l'autre. En effet, aux valeurs d'excès de risque de l'ordre de $1/10^6$ à $1/10^4$ proposés par plusieurs organismes comme risque socialement acceptable, les doses (DVS) estimées peuvent varier de plusieurs ordres de grandeur entre les différents modèles. Toutefois, devant une grande zone d'incertitude - peu d'études de qualité disponibles, absence de connaissance de la cinétique et des mécanismes d'action du cancérogène à l'étude (génotoxique versus promoteur) - d'un point de vue de santé publique, pour calculer une DVS pour un risque socialement acceptable (ERC_A), il est préférable d'avoir une approche prudente et d'utiliser un modèle qui produit une estimation allant dans le sens d'une meilleure protection. C'est la raison pour laquelle l'US EPA utilise, par défaut, le procédure de linéarisation du modèle multistage dans ces situations et, dans de rares cas, le modèle linéaire simple. Ces modèles seront décrits plus loin dans cette section.

Avec l'hypothèse d'absence de seuil, tous les modèles se basent sur une approche de type probabiliste. Appliquée essentiellement aux effets stochastiques, cette approche (figure 8.2) postule que, dans une population, il existe une distribution des probabilités de «réponse» à chacune des doses.

L'excès de risque de cancer (ERC) suit la fonction suivante:

Équation 2

$$ERC = P(d) - P(0)$$

où P(d) représente la probabilité d'une réponse à la dose d et P(0) la probabilité de réponse à la dose nulle, communément appelé le risque de base. Pour estimer le risque à la dose considérée comme virtuellement sûre, on utilise l'équation suivante, soit:

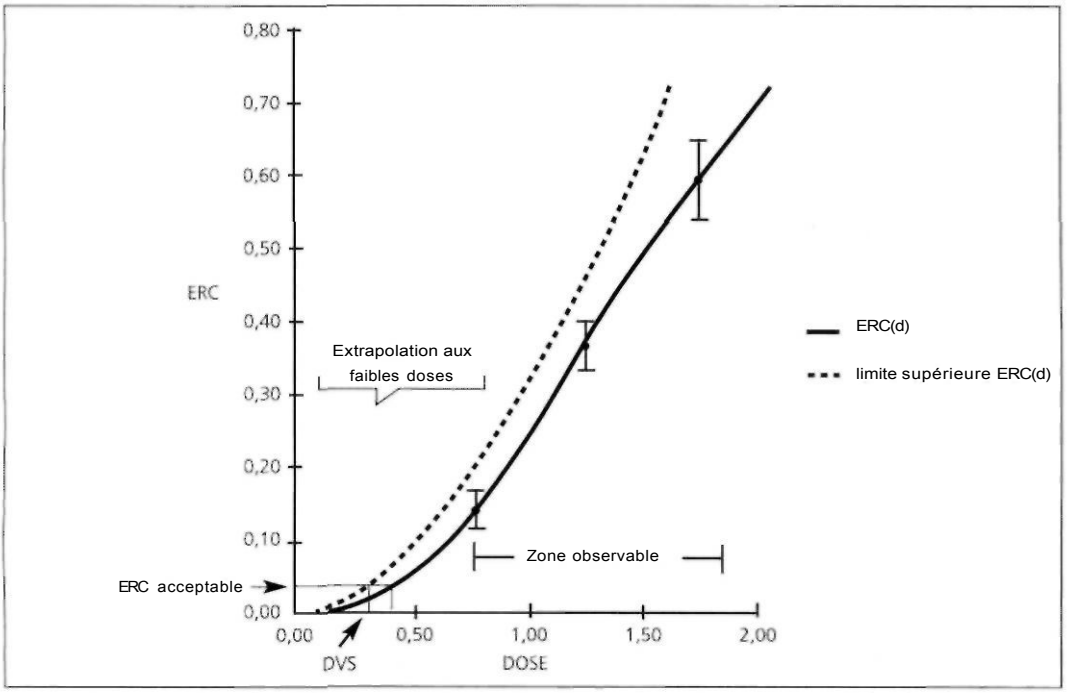


Figure 8.2 Extrapolation de l'excès de risque de cancers (ERC) de hautes à faibles doses: effets stochastiques
DVS: dose virtuellement sûre

Équation 3

$$ERC_A = P(DVS) - P(0)$$

où ERC_A représente le niveau d'excès de risque «acceptable», préalablement défini, pour déterminer la DVS qui lui correspond, et P(0), la probabilité de réponse à dose nulle.

Parmi les modèles probabilistes utilisés en évaluation du risque cancérogène, on peut distinguer deux grands types: les modèles purement statistiques et les modèles basés sur des hypothèses biologiques, dits «mécanistes», prenant en compte ou non le délai d'apparition de l'affection étudiée ou incorporant des éléments pharmacocinétiques.

Modèles statistiques purs

Droite de régression

C'est le modèle le plus simple, il est appelé modèle linéaire simple (figure 8.3). Il est représenté par la fonction

Équation 4

$$P(d) = \alpha + ß \cdot d$$

où P(d) est la probabilité d'apparition d'un effet à la dose (d), a est la probabilité de réponse à dose nulle (P(0)) chez les contrôles et ß le taux de croissance de P(d) par unité de dose d, ce qui correspond à la pente de la droite. Les paramètres a et ß sont estimés statistiquement à l'aide de la méthode des moindres carrés en ajustant la droite de régression aux données observées. L'ERC et la DVS sont déterminés en retenant la «meilleure estimation» du risque par unité de dose (le paramètre ß) avec son intervalle de confiance à 95 %.

La DVS est généralement établie avec la limite supérieure de cet intervalle de confiance (on nomme ß* la limite supérieure du paramètre ß) pour le niveau d'excès de risque de cancer «acceptable» (ERC_A) préalablement défini. Ceci revient à émettre l'hypothèse que le risque de cancer augmente proportionnellement avec l'augmentation de la dose par un facteur ß* à partir de la dose zéro pour laquelle le risque égale P(0). Ce modèle est parfois utilisé par défaut par l'US EPA lorsque les données observées sont très limitées. Toutefois, il y a consensus dans la communauté scientifique que ce modèle va généralement dans le sens d'une surestimation du risque réel pour l'exposition aux faibles doses. On peut illustrer cette conclusion en comparant les figures 8.2 et 8.3. En

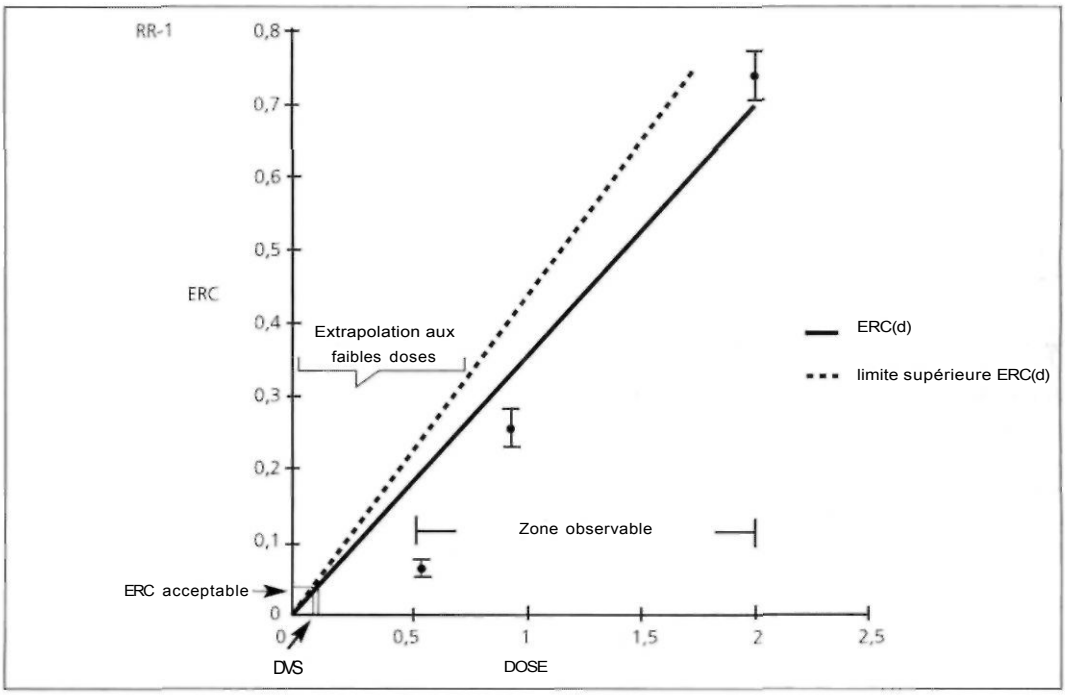


Figure 8.3 Extrapolation de l'excès de risque de cancers (ERC = RR-1) en fonction de la dose (d), de hautes à faibles doses: modèle de régression linéaire

appliquant le modèle, on admet que l'on fait preuve d'une extrême prudence face au risque encouru par la population exposée. Ce modèle n'est appuyé par aucun concept biologique connu en cancérogenèse, à l'exception de certains cancers radio-induits (Masse, 2000). Un second problème lié à ce modèle vient du fait que, en extrapolant vers les très fortes doses, on peut obtenir un risque supérieur à 1.

Le calcul de l'ERC est établi avec l'équation ERC = P(d) - P(0). Puisque a = P(0), on a

Équation 5

$$ERC = ß^{*} \cdot d$$

où ß* est la limite supérieure à 95% du paramètre ß. Ainsi, l'excès de risque acceptable égale

Équation 6

$$ERC_A = ß_1^{*} \cdot DVS$$

Autres modèles statistiques

Plusieurs modèles statistiques purs (log, logit, Weibull, modèle de puissance) sont souvent employés pour fin de comparaison avec les modèles mécanistes plus largement utilisés par les organismes réglementaires pour estimer le risque, soit les modèles «Multi-Hit» et le «Multi-stage avec la procédure de linéarisation». Nous n'insistons pas davantage sur le développement mathématique de ces modèles. Les personnes intéressées peuvent trouver plusieurs ouvrages spécialisés sur ce sujet, dont celui de Holland et Sielken (1993).

Modèles mécanistes ou stochastiques

Les modèles mécanistes ou stochastiques incluent les modèles dits à coups: «One hit» et «Multi-hit», et les modèles dits à étapes: le modèle «Multi-stage» largement utilisé depuis plus d'une décennie et le modèle de Moolgavkar-Venzon-Knudson (MVK), moins utilisé, mais biologiquement plus plausible (Moolgavkar, 1988).

Ces modèles reposent sur les hypothèses suivantes:

- une simple cellule affectée de manière irréversible par une simple unité de dose, durant un intervalle de temps spécifié, suffit à déclencher le mécanisme de cancérogenèse;

- une réponse positive au niveau cellulaire est le résultat de la survenue aléatoire de un ou plusieurs événements (Crump et coll., 1976; Crump, 1979; Armitage, 1982, 1985; Moolgavkar, 1988).

Les modèles «Multi-hit» et «Multi-stage»

Les modèles «Multi-hit» et «Multi-stage» sont considérés selon que les événements cancérogènes peuvent ou non intervenir dans un ordre quelconque. L'US EPA utilise systématiquement, dans l'évaluation du risque cancérogène à faible dose, un modèle (mécaniste) dit «Multi-stage» comportant des hypothèses biologiques. C'est ce modèle que nous décrivons ci-dessous.

Contrairement au modèle «Multi-hit», où les lésions («coups») peuvent survenir dans n'importe quel ordre, le modèle «Multi-stage» suppose un ordre déterminé de survenue dans le temps d'événements aléatoires au niveau cellulaire (de six à sept dans la plupart des cancers), dont l'occurrence spécifique pour l'âge est proportionnelle à la dose (Portier et Hoel, 1983; Park et Snee, 1983).

Le modèle «Multi-Stage» et la procédure de linéarisation

Ce modèle s'écrit:

Équation 7

$$P(d) = 1 - e^{-\sum q_i \cdot d^1}$$

où i varie de 1 à n et $q_i \geq 0$.

Par exemple, avec i variant de 1 à 4, cette équation s'écrit:

Équation 8

$$P(d) = 1 - e^{-(q_0 + q_1 \cdot d + q_2 \cdot d^2 + q_3 \cdot d^3 + q_4 \cdot d^4)}$$

Puisque l'excès de risque considéré acceptable par cet organisme ($1/10^6$ à $1/10^5$) est généralement de plusieurs ordres de grandeur plus faible que l'excès de risque le plus faible observé expérimentalement, ou même celui observé dans les études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel, on peut démontrer qu'à faibles doses cette équation est approximativement égale à

Équation 9

$$P(d) = q_1 \times d$$

Considérant ce fait, afin d'estimer le risque pour des faibles doses d'exposition, tout en tenant compte de l'intervalle de confiance associé à l'estimation, l'US EPA propose une procédure simple pour calculer l'ERC à l'aide de l'équation d'une droite:

Équation 10

$$ERC = P(d) - P(0) = q_1^* \cdot d$$

où P(d) = probabilité d'une réponse à la dose d et P(0) = probabilité de réponse à dose nulle chez les contrôles. Ainsi, l'excès de risque acceptable sera égal à

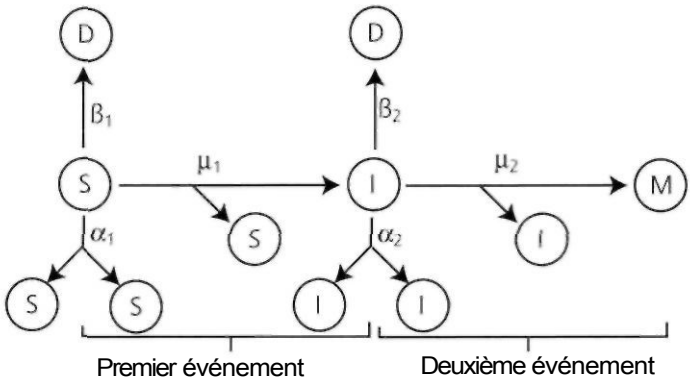
Équation 11

$$ERC_A = q_1^* \cdot DVS$$

La paramètre q_1* utilisé comme valeur de la pente de la droite correspondant à la limite supérieure de l'intervalle de confiance (équations 9 et 10) est appelé *coefficient unitaire de risque.* Il est obtenu par une procédure de linéarisation du modèle «Multi-stage». Cette procédure consiste, à l'aide de méthodes d'optimisation numériques, à ajuster le modèle «Multi-stage», représenté par l'équation 7, aux données expérimentales animales ou aux données observées dans les études épidémiologiques afin de déterminer une composante linéaire. L'explication de cette procédure statistique complexe dépasse le cadre de ce livre.

Il est important de noter que q_1^* n'est pas équivalent au $ß_1^*$ de la droite de régression. Le paramètre q_1^* est un paramètre obtenu par ajustement des données observées au modèle «Multi-stage», alors que $ß_1^*$ est le seul paramètre ajusté avec la droite de régression, considérant $\alpha = 0$.

Il faut également noter que cette procédure de calcul de risque «Multi-stage linéarisé simplifié» utilisée pour les faibles doses est considérée comme très prudente d'un point de vue santé publique. Ceci s'explique, entre autres, par le fait qu'il est établi sur la valeur supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du paramètre q_1 et qu'il ne tient pas compte de la capacité de réparation de la cellule et du fait que le taux de réparation n'est pas linéaire en fonction de la dose et du temps de latence d'apparition des cancers suite à une exposition. Bien sûr, il faut demeurer prudent devant les incertitudes telles que la conversion de l'animal à l'humain ou celles liées à une substance initiant un cancer par rapport à une autre qui agit plus au niveau de sa promotion ou progression.



S: cellules souches normales; **I**: cellules intermédiaires; **D**: cellules mortes ou différenciées; **M**: cellules malignes; a_1: taux (par cellule/an) de division cellulaire des cellules normales; $ß_1$: taux (par cellule/an) de mort ou de différenciation de cellules normales; μ_1: taux (par cellule/an) de division en une cellule normale et une cellule intermédiaire; α_2 $ß_2$, $^{\mu}2$ sont définis de la même façon. Le taux de mutation par division cellulaire pour les cellules normales et intermédiaires est donné par $\mu_1/ (a_1 + \mu_1,)$ et $\mu_2/ (a_2 + \mu_2)$, respectivement. Ce taux doit être compris comme le taux effectif de mutation, c'est-à-dire qu'il prend en compte les défenses de l'hôte comme le système immunitaire, qui peuvent détruire une cellule maligne. Les cellules intermédiaires ont un léger avantage prolifératif sur leurs voisines en raison de la perte de contrôle de la division cellulaire. Le rôle essentiel des promoteurs est d'accroître cet avantage, c'est-à-dire augmenter $a_2 - ß_2$.

Figure 8.4 Modèle de cancérogénèse de Moolgavkar-Venzon-Knudson
Source; Moolgavkar (1988)

Modèle de Moolgavkar-Venzon-Knudson (MVK)
Le modèle Moolgavkar-Venzon-Knudson, présenté à la figure 8.4, adapte et simplifie le modèle «Multi-stage», dans un sens plus vraisemblable sur le plan biologique, en accord avec plusieurs observations expérimentales. Il est basé sur l'hypothèse que l'activation d'oncogènes (ou l'inactivation d'anti-oncogènes) est un processus général de la transformation maligne, en deux étapes, initiation et promotion. La première étape conduit à la formation d'un clone de cellules «initiées». La deuxième étape est la perte de contrôle de la croissance. Toutes les cellules contiennent des gènes spécifiques au tissu en cause capables de coder des facteurs de régulation de la croissance et de la différentiation. Lorsque ceux-ci font l'objet d'une mutation, le contrôle est perdu. Le modèle a aussi pour avantage de permettre l'incorporation de paramètres pharmacocinétiques. Il permet en outre l'utilisation de données de tests à court terme, donc beaucoup plus rapides et meilleur marché que les essais de cancérogénèse portant sur l'animal entier.

À notre avis, parmi les modèles décrits précédemment, le MVK est celui qui se rapproche le plus de la réalité biologique. Même là, il est loin d'être parfait. Il ne tient pas compte du phénomène de réparation des mutations et de sa saturation. L'inconvénient majeur de ce modèle est sans doute que l'ensemble des données nécessaires à sa mise en œuvre est rarement disponible.

Étape IV: Estimation et caractérisation du risque

En confrontant les résultats obtenus à l'étape II (estimation de la relation dose-réponse) avec ceux de l'étape III (estimation des doses résultant de l'exposition), les risques associés à une exposition à un ou des agents nocifs sont estimés. On cherche à estimer le risque individuel (selon, par exemple, la position spatiale de l'individu par rapport à la source) et le risque collectif.

On caractérise le risque selon différents termes: risque attribuable à la source étudiée, risque total (celui dû au bruit de fond ainsi qu'au risque attribuable), risque relatif (rapport de la probabilité d'effets chez les sujets exposés à la source en cause sur la probabilité des mêmes effets chez les personnes non exposées à cette source).

Évidemment, le résultat comporte des incertitudes plus ou moins importantes selon la qua-

lité des résultats des étapes II et III. Afin de mesurer l'impact des diverses variables étudiées, de leur variation et de l'incertitude relative à celles-ci sur le résultat de l'étude et sur les solutions possibles, on a recours aux analyses de sensibilité ou analyses de type «Monte Carlo» (Hammersley et Handscomb, 1964; Gelman, 1992; Gelman et Rubin, 1996). Les résultats de l'étude sont analysés et interprétés par les spécialistes qui devront tirer leur propre conclusion et formuler leurs recommandations. Dans certaines études d'évaluation du risque, plus particulièrement dans les études relatives aux effets aigus (souvent d'ampleur modeste), l'analyse et l'interprétation des résultats sont assez simples. Cependant, plus généralement, les problèmes d'intérêt majeur donnent lieu à des évaluations de risque dont l'interprétation est souvent complexe. On n'a qu'à penser aux effets cancérogènes ou à ceux portant sur les altérations du système reproducteur d'une exposition chronique à de faibles doses de substances toxiques.

Il faut être également conscient que le spécialiste, comme tous les humains, ne peut faire abstraction complète de ses propres jugements de valeur lorsqu'il interprète les résultats ou lorsqu'il émet des recommandations. Il doit s'efforcer de présenter une analyse des impacts de toutes les solutions réalistes possibles au problème étudié afin d'aider les responsables de la gestion du risque à faire un choix parmi ces options. Le rôle du spécialiste devrait être de s'assurer que toutes les personnes concernées (populations exposées, industriels, responsables de la santé publique et de la surveillance de la qualité de l'environnement) possèdent tous les éléments pour porter un jugement éclairé sur le problème étudié. Il doit donc s'efforcer de s'exprimer dans un langage accessible au profane, en utilisant des termes qui évitent toute mauvaise interprétation des résultats ou des conclusions. Il doit, de plus, expliquer en langage clair les limites de l'étude et leurs impacts sur les résultats. Depuis quelques années, les considérations philosophiques relatives à la notion de «risque acceptable socialement» sont souvent l'objet de débats et de réflexion, et ont donné naissance à une abondante littérature sur le problème de gestion des risques associés aux divers aspects de l'activité humaine (ICRP, 1990; Bard et coll., 1996; NRC, 1996; MSSS, 1999a, b; Carrier, 2000). Qui doit juger du risque acceptable et pour le compte de qui? Il est probable que l'on ne puisse jamais véritablement répondre à ces questions. Ces décisions seront toujours influencées par le jugement de valeur de celui qui décide et par la dynamique sociale complexe qui évolue au gré des décisions et des actions prises.

Quand doit-on avoir recours à une analyse indirecte des risques pour la santé?

Une analyse indirecte des risques pour la santé humaine est utilisée dans cinq situations spécifiques:

1. Dans le but de fournir un avis de santé publique sur le risque potentiel associé à la mise en œuvre d'un projet en industrie et de proposer, le cas échéant, l'instauration de nouvelles mesures préventives.
2. Afin de fournir un avis de santé sur les associations «exposition-réponse» sur la base des données existantes, dans la perspective de proposer une norme d'exposition.
3. Dans le contexte où une étude épidémiologique est irréalisable faute de puissance statistique (population trop faible), de données difficilement accessibles et de coûts démesurés.
4. Lorsque les données humaines sur la relation dose-réponse sont pratiquement inexistantes. Dans ce cas, il faut avoir recours à une estimation des risques basée sur a) des données *in vitro* chez l'animal ou l'humain ou *in vivo* chez l'animal et b) les connaissances des mécanismes d'action, de la toxicocinétique et de la toxicodynamique des substances à l'étude.
5. Lorsque les données humaines sont insuffisantes pour démontrer une relation de cause à effet aux doses auxquelles la population étudiée est exposée. Les données humaines existantes dans la littérature scientifique proviennent généralement d'études épidémiologiques ou cliniques chez des travailleurs ou dans des populations exposées accidentellement à de fortes doses d'un ou de plusieurs agents environnementaux. Souvent, il y a toutefois un intérêt à connaître le risque associé à des expositions environnementales à des contaminants de source industrielle lorsque les niveaux d'exposition de la population

générale sont largement inférieurs à ceux de sujets d'études épidémiologiques.

Avantages de l'approche indirecte

L'approche indirecte est parfois la seule démarche disponible pour estimer le risque encouru par une population exposée, dans le présent ou le futur, à un agent nocif. C'est aussi une approche intéressante pour réévaluer périodiquement une norme existante (par exemple, une dose quotidienne tolérable) en intégrant les résultats des recherches les plus récentes aux données sur lesquelles la norme actuelle est basée. Cette démarche peut se faire avec la participation d'experts dans les divers domaines pertinents à l'évaluation des risques: environnementalistes, épidémiologistes, toxicologues. Elle peut facilement être utilisée pour évaluer périodiquement l'efficacité des mesures de réduction de l'exposition mises en place pour minimiser le risque.

Limites et incertitudes associées à l'approche indirecte

Les principales sources d'incertitudes associées à l'approche indirecte sont présentées ci-dessous:

1. L'analyse indirecte des risques suppose *a priori* qu'il existe, aux doses estimées, un lien causal entre l'agent et le ou les effets étudiés. Très souvent, ce type d'analyse est basé sur des données chez l'animal exposé à de fortes doses extrapolées par la suite à l'humain. Bien entendu, un degré d'incertitude certes très élevé peut résulter de ce type d'extrapolation animal à humain - fortes doses à faibles doses.
2. Les limites décrites précédemment dans la détermination des dose seuils d'effets toxiques non stochastiques (DME[N]0, et DSE[N]0) et l'établissement de facteurs de sécurité pour définir des doses de référence à partir de ces seuils en tenant compte des variations inter-espèces et intra-espèces.
3. Les extrapolations «fortes doses-faibles doses» pour les effets stochastiques sont aussi sources de grandes incertitudes. Plusieurs de ces modèles d'extrapolation sont proposés par divers auteurs. Ils sont tous basés sur des hypothèses différentes concernant la réponse de l'humain aux faibles doses d'exposition à des cancérogènes. En réalité, même lorsque des données humaines existent pour des observations à haute dose, il est généralement impossible de vérifier la véracité des hypothèses sur la réponse à faible dose. On imagine alors les difficultés rencontrées lorsque l'on extrapole les observations de l'animal à l'humain. D'ailleurs, les modèles d'extrapolation linéaire sans seuil, largement utilisés par les organismes gouvernementaux responsables du contrôle des émissions de polluants par l'industrie, sont très souvent sources de controverses et fréquemment remis en cause. Les questions les plus fréquemment soulevées sont: 1) Est-ce que chez cet animal le métabolisme est le même à hautes doses et à faibles doses? 2) Est-ce qu'un seuil pourrait exister? 3) Est-ce que le métabolisme est le même chez l'animal et chez l'humain? 4) Est-ce que les paramètres de conversion utilisés pour transposer les unités de doses ou de concentrations de l'animal à l'humain sont valables? Afin de réduire ces incertitudes, il faut chercher à valider, ou du moins à évaluer, la plausibilité des résultats en confrontant ces modèles aux données épidémiologiques ou sanitaires disponibles (statistiques d'indice de santé d'une population). Cette étape n'est pas toujours possible, en particulier pour cause de manque de sensibilité des méthodes de surveillance sanitaire à mettre en évidence un très faible excès de cas.
4. L'utilisation du concept d'unité de dose pour calculer la dose cumulative pour les expositions chroniques. La dose cumulative est calculée en additionnant chaque exposition unitaire (chaque dose quotidienne, par exemple), sans tenir compte de la demi-vie de la substance dans l'organisme, de son métabolisme, du mécanisme d'action impliqué, etc. (encadré 8.1). En particulier, on ne peut que rarement tenir compte d'un effet de débit de dose, i.e. il n'est pas nécessairement équivalent, sur le plan du risque encouru, de recevoir la même dose cumulée sur 1 an ou sur 10 ans. On peut citer à titre d'exemple les données sur le risque de cancer du poumon associé au tabagisme ou à l'exposition au radon.

Encadré 8.1 1 = 2 !

Dans le domaine de la gestion des risques toxicologiques, on demande aux toxicologues d'établir, avec le plus de précision possible, une dose qui soit sûre ou encore, dans le cas des substances cancérogènes, une dose dite «virtuellement sûre». On trouve ainsi des normes, des critères, des valeurs guides concernant la dose maximale à laquelle une population peut être exposée sans effet délétère sur sa santé. Mais comment établit-on ces valeurs limites? Parfois à partir de données obtenues chez l'humain suite à des expositions à des substances toxiques, soit dans le milieu de travail soit dans un environnement contaminé, souvent à partir des doses qui n'ont pas entraîné d'effets délétères sur la santé d'animaux de laboratoire qui y ont été exposés dans des conditions rigoureusement contrôlées. Mais, dans l'un et l'autre cas, les valeurs ainsi déterminées sont affectées d'incertitude, qui est cependant moindre lorsque des données validées sont disponibles chez l'humain. Toutefois, dans le cas des doses «virtuellement sûres» établies pour les cancérogènes à partir d'études réalisées chez l'animal, il n'est pas rare que la plage d'incertitude soit de plusieurs ordres de grandeur. Dans ce cas, cela signifie en réalité que les toxicologues ne peuvent dire avec exactitude si la dose «sûre» est de, disons, 1 µg de substance absorbée par kg de poids corporel et par jour ou plutôt de 100 µg par kg par jour. Alors, que peut-on dire de la différence entre 1 et 2 µg dans ce cas? Eh oui! À l'ère du numérique, les systèmes biologiques demeurent encore, dans plusieurs domaines, auréolés de mystères que n'ont encore pu percer les scientifiques! Est-ce à dire que toutes les normes établies pour les substances chimiques sont inutiles? Certes non! Placés devant cette incertitude, les scientifiques et les gestionnaires du risque auront plutôt tendance à aller du côté de la plus grande prudence, de sorte qu'on préférera donner une valeur guide de 1 µg par kg par jour même s'il est possible que la dose sûre soit de 100 µg par kg par jour. On préférera «surprotéger» la population que l'inverse. La poursuite d'études scientifiques visera par la suite à réduire la plage d'incertitude qui entoure la valeur précédemment déterminée. Il y a là une leçon d'humilité pour les scientifiques, un effort à faire pour faire comprendre les limites de la science auprès de la population et un formidable incitatif à poursuivre les recherches qui nous permettent de réduire l'incertitude (Viau, 2002).

2.3 Approche combinée

Définition

L'approche combinée consiste à estimer soit l'exposition interne à un agent spécifique de façon directe et les effets anticipés par cet agent de façon indirecte, soit l'inverse (mesure indirecte de l'exposition et estimation directe des effets).

L'approche la plus souvent utilisée dans les études épidémiologiques est celle où

1) l'exposition à un agent est estimée de façon indirecte,
   - sur la base de mesures environnementales limitées;
   - selon l'estimation de l'exposition à l'aide de matrices d'exposition construites par des experts en hygiène industrielle, à partir d'un ensemble de données issues de diverses sources telles que des données publiées dans la littérature relatives à des mesures réalisées dans des milieux semblables à ceux à l'étude ou des mesures antérieures réalisées dans ce même milieu, en cherchant à tenir compte des changements survenus dans le milieu au cours des années;
   - sur la base de la durée passée dans un milieu donné où l'agent nocif est présent, sans données sur l'exposition réelle des sujets;
   - selon l'évaluation de l'exposition cumulative, sans tenir compte de la cinétique de ces substances dans l'organisme humain et de l'effet de cette cinétique sur l'apparition des effets. Pour une exposition quotidienne moyenne donnée, cette cinétique peut imposer l'atteinte d'une charge corporelle maximale (un plafond) qui est inférieure à celle nécessaire pour causer un effet toxique. Ce plafond se maintiendra, même pour une exposition chronique, tant que l'élimination se fera normalement;
2) les effets sont mesurés de façon directe (mesure de l'incidence de tumeurs dans les populations étudiées).

L'approche contraire (mesure directe de l'exposition et estimation indirecte des effets), quoique plus rarement utilisée, est très intéres-

santé, surtout lorsque l'on peut établir avec une forte valeur prédictive une relation entre la mesure de l'exposition réalisée avec un marqueur biologique, la charge corporelle ou la concentration sanguine en fonction du temps et l'effet attendu pour différentes concentrations de ce marqueur chez les personnes les plus sensibles dans la population. Ceci est possible en combinant les données sur la relation concentration sanguine-effet (ou concentration à l'organe cible-effet) aux données cinétiques de cette substance toxique chez l'humain.

Un exemple de cette approche apparaît dans une étude de risque québécoise chez des enfants et travailleurs exposés à des insecticides de type organophosphorés (OP) en pommiculture dans la région de la Montérégie (Belleville et coll., 1999). Dans cette étude, un et sept jours après l'application des insecticides, des métabolites de ces insecticides ont été mesurés dans l'urine d'enfants et de travailleurs exposés, et les valeurs mesurées ont été comparées à celles obtenues avant exposition, ainsi qu'à celles mesurées dans l'urine d'un groupe contrôle non exposé au moment de l'application et sept jours plus tard. Une recherche avait permis d'établir un modèle toxicocinétique pour l'OP azinphosméthyle qui permettait d'estimer la charge corporelle des individus, sur la base de leurs concentrations urinaires de métabolites et d'estimer par la suite la concentration corporelle maximale avant apparition d'effets chez les humains les plus sensibles à cet OP (Carrier et Brunet, 1999).

Avantages de l'approche combinée

L'approche combinée a le grand avantage de s'appliquer à l'humain par l'intermédiaire de la mesure directe d'un des deux éléments nécessaires à la caractérisation des risques associés à l'agent étudié. Lorsqu'il est possible - comme dans le cas de l'étude de l'effet de l'azinphosméthyle cité plus haut — d'établir une relation entre la mesure d'un bioindicateur de l'exposition et la réponse chez l'humain, en particulier parmi les individus les plus susceptibles, cette approche est facilement réalisable, peu coûteuse et donne des résultats facilement interprétables avec un degré de précision acceptable pour le but visé. Cette approche permet d'établir avec un bon degré de certitude si les individus d'une population donnée sont exposés à un niveau inférieur ou supérieur au seuil pour lequel des effets physiologiques annonciateurs d'effets nocifs éventuels sont attendus chez les plus sensibles. Ainsi, il est facile de tirer les conclusions et de formuler les recommandations qui s'imposent.

Inconvénients de l'approche combinée

Les limites et incertitudes inhérentes aux études épidémiologiques peuvent s'appliquer à l'approche combinée, en particulier le manque de puissance. Bien sûr, l'approche utilisant la mesure directe de l'exposition et l'estimation indirecte des effets dépend de la qualité du modèle cinétique des substances impliquées chez l'humain et de la précision avec laquelle la relation charge corporelle (ou concentration sanguine)-réponse est établie.

3. COMMUNICATION AU GRAND PUBLIC

Il est primordial de bien communiquer les résultats d'une analyse des risques pour la santé associés à l'environnement. On attend que les spécialistes responsables de la réalisation d'une étude fournissent aux scientifiques, à l'ouvrier, aux citoyens — directement ou par l'intermédiaire des médias - et aux autorités publiques, l'essentiel des connaissances nécessaires sur les rapports entre les divers aspects de l'environnement et la santé humaine.

Bien sûr, les résultats d'une étude doivent d'abord faire l'objet d'un rapport rédigé dans un langage scientifique précis et rigoureux. Cependant, pour les décideurs, le grand public et, dans certains cas, les médias, les résultats doivent également être présentés sous une forme simplifiée. Dans ce cas, il faut éviter d'entrer dans les détails techniques, ce qui implique souvent un risque d'interprétation abusive. Il importe donc que les chercheurs ayant participé à l'étude de base s'assurent que la vulgarisation des données scientifiques n'entraîne pas une déformation de la réalité. Dans des documents destinés au grand public, en plus de l'importance de fournir une synthèse simplifiée des résultats, il importe aussi de clairement expliquer les limites et les incertitudes de l'approche utilisée, en expliquant l'effet possible de ces incertitudes sur le résultat obtenu. Il faut rester transparent sur tout ce qui a trait aux résultats ou aux observations de cette étude. Il faut faire

appel à l'intelligence des gens en leur apportant tous les éléments pertinents en vue de les aider à porter leur propre jugement sur la signification des risques estimés sur leur propre vie.

4. CONCLUSION

Pour des raisons pratiques et méthodologiques, les deux disciplines, épidémiologie et toxicologie, ont en commun la difficulté de mettre en évidence un effet résultant d'une exposition chronique à de faibles doses. Il est facile de comprendre la nécessité d'une intégration de ces deux disciplines aux démarches d'analyse de risques; la complémentarité de ces disciplines pourrait permettre de réduire plusieurs zones d'incertitude. Bien sûr, les approches directes, lorsque applicables, doivent être privilégiées. L'approche indirecte a son utilité, parce qu'elle est parfois la seule option pour estimer le risque encouru par une population exposée, au présent ou dans le futur, à un agent nocif. C'est une démarche intéressante pour réévaluer périodiquement une norme existante (définition de la dose quotidienne tolérable) en intégrant les résultats des recherches récentes aux données sur lesquelles une norme a été établie. Cette démarche peut se faire avec la participation d'experts dans les divers domaines associés à l'évaluation des risques: environnementalistes, épidémiologistes, toxicologues. Elle peut également facilement être utilisée pour évaluer périodiquement la valeur des mesures de protection implantées pour réduire l'exposition et le risque qui lui est associé.

Quant aux risques aux faibles doses, il faut être conscient que, généralement, et quelle que soit l'approche utilisée, la validation des résultats du risque calculé à l'aide de modèles d'extrapolation «hautes doses - faibles doses» est pratiquement hors d'atteinte. Le choix d'une approche particulière dépend surtout des valeurs qu'une société se donne pour s'assurer de protéger la santé de sa population. Le choix, par exemple, d'une dose virtuellement sûre et d'un modèle prudent pour estimer le risque de cancer à faible dose dépend de ces valeurs.

Bibliographie

Armitage, P. «The assessment of low-dose carcinogenicity», *Biometrics,* 38 (suppl.), 1982, p. 119-139.

Armitage, P. «Multistage models of carcinogenesis», *Environ Health Perspect,* 63, 1985, p. 195-201.

Armstrong, B., C. Tremblay, D. Baris et G. Thériault. «Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: A Case-Cohort study of aluminum production workers in Arvida, Québec, Canada», *Am J Epidemiol,* 139, 1994, p. 250-262.

Bard, D. «Principes de l'évaluation des risques pour la santé publique liés aux expositions environnementales», *Rev Épidémiol Santé Publ,* 43, 1995, p. 423-431.

Bard, D., A. Cicolella, M. Jouan, J. L. Potelon et D. Zmirou. *Actes du colloque Science et décision en santé environnementale. Les enjeux de l'évaluation et de la gestion des risques»,* Collection Santé et Société, 6, 1996, 290 p.

Barnes, D. G. et M. Dourson. «Reference dose (RfD): description and use in health risk assessments», *Regulat Toxicol Pharmacol,* 8, 4, 1988, p. 471-486.

Belleville, D., D. Boudreault et G. Carrier. «Caractérisation de l'exposition aux insecticides organophosphorés appliqués dans les vergers de la Montérégie au Québec», actes du colloque, les sixièmes journées de médecine du travail, épidémiologie ergonomie et toxicologie dans les petites et moyennes entreprises, Commission internationale de la santé au travail et la Fédération française de médecine du travail, Toulon, 1999.

Bouchard, M., R. C. Brunet, P-O. Droz et G. Carrier. «A biologically-based dynamic model for predicting the disposition of methanol and its metabolites in animals and humans», *Toxicol Sci,* 64, 2001, p. 169-184.

Carrier, G. «La difficulté d'application du principe d'acceptabilité sociale du risque par le scientifique dans la vie courante», actes du colloque Journées annuelles de Santé publique du Québec, nov. 2000.

Carrier, G. et R. C. Brunet. «Risk assessment of azinphosmethyl exposure in humans through measures of urinary elimination of alkylphosphates», *Toxicol Sci,* 47, 1999, p. 23-32.

Clewell, H. J. et M. E. Andersen. «Biologically motivated models for chemical risk assessment», *Health Phys,* 57, suppl. 1, 1989, p. 129-137.

Crump, K. S., D. G. Hoel, C. H. Langley et R Peto. «Fundamental carcinogenic processes and their implications for low dose risk assessment», *Cancer Res,* 36, 1976, p. 2973-2979.

Crump, K. S. «Dose response problems in carcinogenesis», *Biometrics,* 35, 1979, p. 157-167.

Crump, K. S. «A new method for determining allowable daily intakes», *Fund Appl Toxicol,* 4, 1984, p. 854-871.

Davis, J. M. et D. J. Svendsgaard. «U-shaped dose-response curves: their occurrence and implication for risk assessment», *J Toxicol Environ Health,* 1990, 30, p. 71-83.

DeCaprio, A. P. «Biomarkers: coming age for environmental health and risk assessment», *Environ Sci Technol,* 31, 7, 1997, p. 1837-1848.

Gelman, A. et D. B. Rubin. «Markov chain Monte Carlo methods in biostatistics», *Stat Methods Med Res,* 5, 1996, p. 339-355.

Gelman, A. «Iterative and non-iterative simulation algorithms» *Comput Sci Stat,* 24, 1992, p. 433-438.

Guénel, P. et J. Lellouch. *Synthèse de la littérature sur les effets des champs électriques et magnétiques de très basses fréquences sur la santé,* INSERM, La Documentation Française (Analyse et Prospective), Paris, 1993.

Hammersley, J. M. et D. C. Handscomb. *Monte Carlo Methods,* Chapman & Hall, London, 1964.

Holland, C. D. et R. L. Sielken Jr. *Quantitative Cancer Modeling and Risk Assessment,* PTR Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1993,386 p.

IARC. «Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans», IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 69, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1997.

IARC. «IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Preamble», International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2002. www.iarc.fr

ICRP. *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection,* ICRP Publication 60, Pergamon Press, Oxford, UK, 1990, 202 p.

Kershaw, T. G., P. H. Dhahir et T. W. Clarkson. «The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man», *Arch Environ Health,* 35, 1, 1980, p. 38-36.

Masse, R. «Cancérogenèse et Rayonnements Ionisants: remise en question d'idées reçues et importance des découvertes récentes en radiobiologie. Exposition au radon dans les habitations: évaluation et gestion du risque», *Société Française de Santé Publique,* Vandceuvre-lès-Nancy, 2000.

Moolgavkar, S. H. «Biologically motivated two-stage model for cancer risk assessment», *Toxicol Lett,* 43, 1988. p. 139-150.

MSSS. *Évaluation et gestion du risque toxicologique au Québec: Principes directeurs d'évaluation du risque toxicologique pour la santé humaine,* ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 1999a, 58 p.

MSSS. *Lignes directrices pour la réalisation des évaluations du risque toxicologique pour la santé humaine dans le cadre de la procédure d'évaluation et d'examen des impacts sur l'environnement et l'examen de réhabilitation de terrains contaminés,* document de consultation, 1999b, 90 p.

NRC (National Research Council). *Commission on Life Sciences. Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health,* Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process, Washington, DC, National Academy Press, 1983.

NRC (National Research Council). *Science and Judgment in Risk Assessment,* Student Edition, National Research Council, Washington, DC, Taylor & Francis, 1996.

Park C. N et R. D. Snee. «Issues quantitative risk assessment: state of the art for carcinogenesis», *Fund Appl Toxicol,* 3, 1983, p. 320-333.

Paustenbach, D. J. «Important recent advances in the practice of health risk assessment: implications for the 1990s», *Regul Toxicol Pharmacol,* 10, 3, 1989, p. 204-43.

Perera, F. P. *Molecular Epidemiology in Cancer Prevention. Cancer Epidemiology and Prevention,* Schottenfeld et Fraumeni (rédacteurs), 2e édition, Orford University Press, New York. 1996, p. 101-115

Portier, C. J. et D. G. Hoel. «Low-dose rate extrapolation using the multi-stage model», *Biometrics,* 39, 1983, p. 897-906.

Steenland, K., J. Deddens et L. Piacitelli. «Risk assessment for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) based on an epidemiologic *study», Am J Epidemiol,* 154, 2001, p. 451-458.

US EPA. «Proposed guidelines for carcinogen risk assessment», essai, NCEA-F-0644, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1999a. www.epa.gov/iris

US EPA. *Exposure Factors Handbook,* EPA/C-99/001, National Center for Environmental Assessment, U. S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1999b.

Vainio, H. et J. Wilbourn. «Cancer etiology: agents causally associated with human cancer», *Pharmacol Toxicol,* 72, suppl. 1, 1991, p. 4-11.

Viau, C «1 = 2!», *Travail et santé,* 18, 2002, p. 27.