

# 19

## Évaluation des risques : principes et démarches

Les principes généraux de l'évaluation du risque dioxine retenus dans ce texte s'appuient sur la démarche proposée par l'Académie des sciences des États-Unis (*National research council : Committee on the institutional means for the assessment of risks to public health*, 1983). L'un des points clés de la démarche est de bien différencier et de 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 professionnel appelé à décrire les effets d'une exposition environnementale. Ceci permet en principe d'éviter que les hypothèses nécessairement faites aux différentes étapes du processus de l'évaluation des risques ne soient influencées dans un sens qui les rendent plus faciles à gérer par le décideur. Quatre étapes sont classiquement distinguées (figure 19.1) :

- l'évaluation du potentiel dangereux (*hazard assessment*) de l'agent à étudier, indépendamment de la probabilité de réalisation du risque de voir se manifester ces effets néfastes ;
- l'estimation des expositions (*exposure assessment*) où les populations susceptibles d'être ou d'avoir été exposées sont décrites et quantifiées, groupe par groupe ;
- l'estimation de la relation dose-réponse (*dose-response assessment*) ou exposition-effet ;
- 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.

Les résultats attendus de la démarche s'inscrivent dans deux catégories d'objectifs. On peut s'intéresser à l'impact des expositions passées et actuelles sur la santé publique d'une part. D'autre part, la démarche permet de fonder des valeurs de référence à des fins de prévention, quelle que soit l'appellation de ces valeurs (normes, valeurs-guides, etc.).

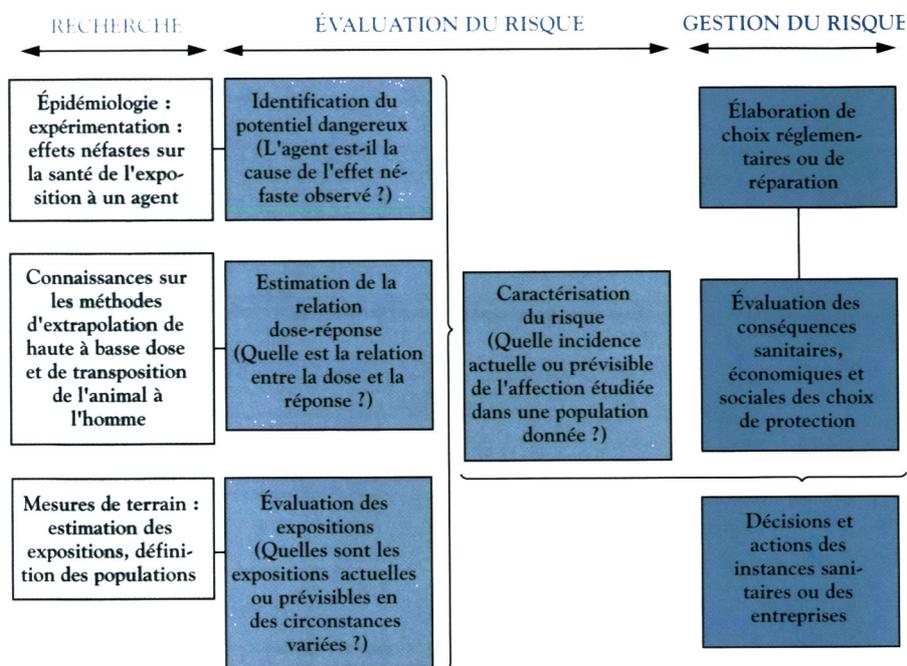


Figure 19.1 : Démarche d'évaluation du risque

## Estimation de la relation dose-réponse

On retient ici les termes de relation dose-réponse (RDR), dans la mesure où l'ensemble des manifestations possibles de l'action des dioxines va être examiné, sans *a priori* sur ce qui sera retenu comme effet(s) (*outcome*) critique(s).

Estimer la relation dose-réponse pour divers effets, cancers ou autres permet, au vu des données disponibles, notamment pour ce qui concerne le mode d'action, de déterminer le type d'approche pertinent pour estimer les risques aux niveaux d'expositions des populations examinées. Sur un plan quantitatif, la RDR permet d'estimer l'ampleur de l'effet attendu pour un niveau de dose donné.

### RDR à faible dose et le risque

Du point de vue de la santé publique, ce sont les faibles expositions aux dioxines et les faibles doses qui en découlent qui sont importantes, puisque chacun y est soumis. Des accidents de l'ampleur de celui de Seveso ou les expositions très élevées de travailleurs ne sont en principe plus une réelle menace dans notre pays à l'heure actuelle, du fait notamment des changements dans les produits fabriqués et dans les procédés industriels. Or les

données disponibles pour la plupart des manifestations toxiques des dioxines dont la démonstration fait consensus ont été obtenues pour des doses élevées. Pour estimer le risque, il va être nécessaire d'extrapoler des fortes vers les faibles doses. Schématiquement, la relation dose-réponse a trois allures possibles (figure 19.2). L'une présente un seuil d'action (la relation sublinéaire), mais pas les deux autres.

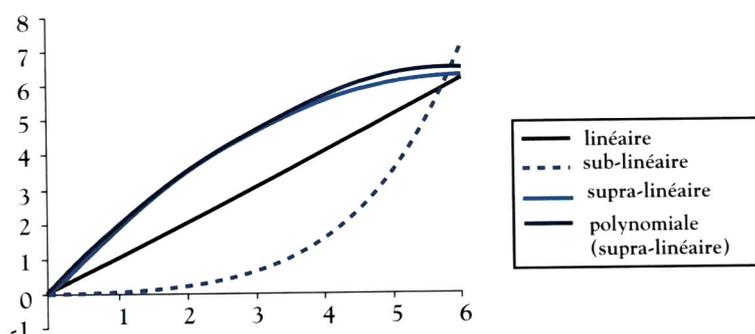


Figure 19.2 : Allures possibles de la relation dose-réponse à faible dose

### Détermination des doses « acceptables » ou « virtuellement sûres »

Pour estimer les risques d'une faible dose donnée, deux types d'approches sont classiquement envisageables selon que l'on considère que le risque étudié est de nature stochastique ou déterministe. 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 et expérimenté qu'il existe bien dans ce cas un seuil d'innocuité. Ce type d'effet a aussi pour caractéristique de survenir à relativement forte dose. Les effets stochastiques sont ceux dont la fréquence, mais non la gravité, est fonction de l'exposition. Ces effets surviennent sans seuil. En d'autres termes, on admet qu'il n'existe pas de dose, si faible soit-elle, à risque nul. Les cancers en constituent un exemple prototypique. Ce sont les cancérigènes qui agissent par atteinte du matériel génétique (mutation ou altération fonctionnelle des chromosomes) que l'on classe dans cette catégorie. Dans ce cas, on cherchera à estimer un risque considéré comme « acceptable ».

#### Effets déterministes

L'approche déterministe, parfois appelée « méthode toxicologique » est très largement utilisée depuis des décennies. On cherche à déterminer un seuil d'innocuité et à prendre une marge de prudence pour être raisonnablement assuré que la dose de référence retenue protège bien la totalité de la population susceptible d'être exposée, phénomènes de sensibilisation allergique exclus. Elle a pour principe d'appliquer à la dose expérimentale la plus faible dont on dispose (Dose minimale entraînant un effet (nocif) observé (DME(N)O) ou

*Lowest (adverse) observed effect level* (LO(A)EL) des Anglo-Saxons), une série de facteurs de « sécurité » ou d'« incertitude », aboutissant à un niveau de dose (« dose de référence » ou DRf) dont on est raisonnablement sûr qu'il ne produira pas d'effet. En pratique, on applique le plus souvent à la DMEO un facteur 10 ( $FI_1$ ) pour obtenir une Dose sans effet (nocif) observé (DES(N)O) ou *No observed (adverse) effect level* (NO(A)EL). On applique à la DSEO un deuxième facteur d'incertitude ( $FI_2$ ) pour tenir compte de la variabilité intra-espèce. Enfin, un troisième facteur d'incertitude ( $FI_3$ ) est utilisé pour tenir compte de la variabilité interespèce. On peut décider d'appliquer au cas par cas d'autres facteurs d'incertitude, parce que l'on dérive une dose de référence chronique à partir de données d'exposition subchroniques, ou bien parce que les données d'exposition sont de mauvaise qualité, etc. On les appelle parfois « facteurs de modification ». Au total, on obtient :

$$\text{Dose de référence (DRf)} = \frac{\text{DMEO}}{FI_1 \times FI_2 \times FI_3 \times \dots \times FI_n}$$

Dans certains cas, la DSEO est estimée directement à partir des données expérimentales. On retient la DSEO la plus forte parmi les données disponibles pour un effet particulier. L'application du  $FI_1$  n'est plus nécessaire.

Quelle que soit la méthode, la valeur exacte du seuil n'est pas connue (figure 19.3). Dans cette figure, les points expérimentaux représentent la proportion d'animaux porteurs d'une tumeur dans chacun des groupes de doses. Les « vraies » DSEO et DMEO peuvent se situer n'importe où de part et d'autre de la dose zéro pour la première, entre cette dernière et la DMEO apparente pour la seconde. Dans l'intitulé des DMEO et DSEO figure le mot « observé ». Il s'agit là d'une précaution portant à la fois sur la puissance statistique des études expérimentales (les protocoles standards permettent au mieux de mettre en évidence des excès de risque de 10 %) et plus qualitativement sur le fait que l'on ne trouve... que ce l'on cherche. De même, dans

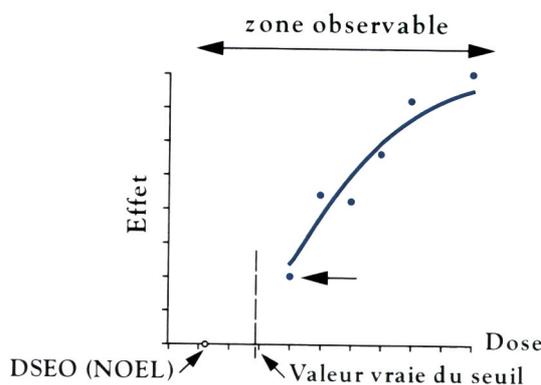


Figure 19.3 : Détermination de la dose sans effet observé (DSEO ou NOEL, *no observed effect level*) et de la dose minimale entraînant un effet observé (DMEO ou LOEL, *lowest observed effect level*)

l'intitulé des DMENO ou DSENO, l'adjectif « nocif » renvoie à la discussion sur la mise en évidence du potentiel dangereux.

Parfois, lorsque la qualité des données est jugée peu satisfaisante, on applique un FI supplémentaire. Le plus souvent, chacun des FI est de 10, choix qui est fondé sur une série d'observations (Pieters et coll., 1998 ; Renwick et Lazarus, 1998). Cette approche, d'un point de vue pragmatique, a fait la preuve de son efficacité au cours des dernières décennies, puisqu'elle ne semble pas avoir causé de dommages répertoriés. Parmi ses autres avantages, citons sa facilité de mise en œuvre et son côté transparent : chacun peut en comprendre le principe. Le principal inconvénient de cette méthode est l'impossibilité de hiérarchiser des risques : comparer le fardeau pour la santé publique constitué par deux dangers de nature différente est impossible. On peut seulement estimer qu'un pourcentage donné de la population étudiée est au-dessus de la dose de référence.

### **Effets stochastiques**

Comme il est admis que les effets stochastiques s'exercent sans seuil, il existe toujours dans ce cas, quelle que soit la dose, un risque résiduel qu'il s'agit d'estimer. C'est à ce propos que l'on parle d'évaluation quantitative du risque (EQR). De nombreux modèles d'extrapolation sont disponibles qu'ils soient purement statistiques, ou fassent appel à des hypothèses biologiques, prenant en compte ou non le délai d'apparition de la pathologie étudiée ou incorporant des éléments pharmacocinétiques... Ils ont fait l'objet d'une revue critique par Johannsen (Johannsen, 1990). L'US EPA (*Environmental protection agency* des États-Unis) utilise systématiquement, dans l'évaluation du risque cancérigène à faible dose, un modèle (« mécaniste ») comportant des hypothèses biologiques appelé multiétapes linéarisé (*linearized multistage*).

Les modèles quels qu'ils soient s'ajustent en règle générale de manière satisfaisante aux données du domaine observable. En revanche, les estimations de risque à faible dose qui en découlent peuvent varier très largement, de plusieurs ordres de grandeur. Il n'est pas possible de vérifier expérimentalement ou épidémiologiquement qu'un modèle reflète mieux la réalité des événements biologiques à très faible dose.

### **Principes de modélisation**

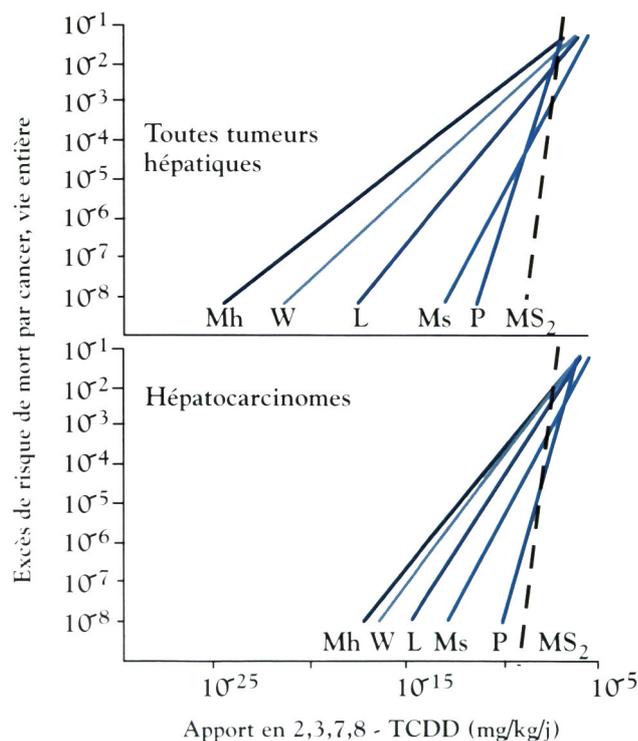
Sur le plan des principes, deux approches sont possibles pour modéliser les données biologiques : une approche purement statistique d'ajustement d'une courbe aux données (*top-down*) et une approche dite mécanistique (*bottom-up*).

Dans l'approche statistique, il est de règle que plusieurs modèles s'ajustent aux données. Dès lors, le choix d'un modèle particulier devra faire appel soit à des hypothèses mécanistiques, soit à des considérations qui relèvent plutôt de la gestion du risque. Le choix par l'US EPA du modèle de cancérogenèse dit multiétapes linéarisé (MEL) comme modèle par défaut repose sur les deux

hypothèses, la considération de gestion conduisant au choix du modèle qui prévoit les estimations de risque les plus pessimistes à dose donnée.

Il est parfois nécessaire dans la démarche d'évaluation du risque de faire des choix sur la nature des lésions à prendre en compte : selon que l'on considère toutes les tumeurs, bénignes (et susceptibles de subir une transformation maligne) et malignes, ou seulement les tumeurs malignes, les estimations de risque par unité de dose peuvent varier très largement. Un exemple est donné figure 19.4, où l'on peut également observer que, dans le cas des tumeurs, ce ne sont pas les modèles MEL (MS sur la figure) qui sont les plus pessimistes.

Dans l'approche mécanistique, on procède par manipulations successives, une première expérimentation permettant de tester des hypothèses de mécanisme d'action et donc de poser des bases précises pour la manipulation suivante, etc. On en déduit en principe directement les paramètres du modèle. En pratique



**Figure 19.4 : Application de différents modèles à un même jeu de données de cancérogenèse chez le rat, après application de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD) (d'après Longstreth et Hushon, 1983).**

Mh : multihit ; W : Weibull ; L : logit ; P : probit ; Ms : multistage ; MS<sub>2</sub> : multistage appliqué au jeu de données moins un groupe de doses, le plus élevé (pour assurer une meilleure adéquation du modèle aux données expérimentales)

cependant, il est fait appel à des techniques statistiques plus ou moins élaborées pour tirer le meilleur parti des données expérimentales.

L'exercice a dans le cas de la 2,3,7,8-TCDD une autre limite importante : tous les types cellulaires disposent semble-t-il du récepteur Ah, pourtant leur sensibilité aux effets toxiques de la dioxine est hautement variable, indiquant que d'autres éléments entrent en jeu dans son mécanisme de toxicité. Or des interactions complexes devraient en principe avoir pour résultat des RDR non linéaires. La réponse tissulaire n'est pas directement en rapport avec l'exposition.

### ***Durée d'exposition***

La dose de référence prend en compte la durée d'exposition. La situation d'exposition chronique aux dioxines est congruente avec la durée de 7 ans que retient l'US EPA (1989) pour la survenue des effets également qualifiés de chroniques. Pour les effets stochastiques, l'estimation de l'excès de risque individuel (ERI) de cancer pour une vie entière prend en compte la dose reçue par un individu pendant la durée d'exposition, fixée par convention à 70 ans.

### ***Évolution des approches***

Afin de ne pas perdre l'information sur l'ensemble des groupes de doses (puisque l'on utilise dans l'approche toxicologique traditionnelle une seule dose, la DMEO ou la DSEO), il est maintenant proposé d'appliquer aux effets à seuil une approche qui consiste à modéliser les données pour en dériver une dose responsable d'un excès de risque fixé qui peut être selon les cas de 10 %, 5 % ou 1 %. Cette dose est appelée dose repère (DR, *benchmark dose* ou *BMD*). Il est important d'examiner avec attention l'ampleur des intervalles de confiance, qui indique le degré de précision de l'estimation. On peut ensuite choisir ou bien de calculer une dose de référence en appliquant des facteurs de sécurité comme précédemment (Gaylor et coll., 1999), ou bien de considérer que la modélisation ne montrant pas de seuil (linéarité), on peut extrapoler linéairement à zéro la dose repère.

## **Effets cancérogènes**

L'approche stochastique et l'approche déterministe seront successivement présentées.

### **Approche stochastique**

On dispose de données à la fois expérimentales (Kociba et coll., 1978 ; NTP, 1982a et b) et épidémiologiques (US EPA, 1997 ; Becher et coll., 1998) dont la modélisation par l'US EPA (1997) ne permet pas de rejeter l'hypothèse

d'absence de seuil. Le tableau 19.I résume les résultats de la littérature. Les techniques de modélisation des données épidémiologiques utilisées sont standards.

**Tableau 19.I : Excès de risque de cancer vie-entière pour une exposition de 1 pg/kg/j moyennée sur la vie entière (tous sites de cancer)**

Source des données	Modèle utilisé	Estimation du risque unitaire au maximum de vraisemblance (pg TEQ/kg/j) <sup>-1</sup>	Limite supérieure de l'intervalle de confiance du risque unitaire (pg TEQ/kg/j) <sup>-1</sup>
Rats SD (Kociba et coll., 1978)*	2 étapes, MEL, multi-étapes Weibull	1,2·10 <sup>-4</sup> – 2,6·10 <sup>-4</sup>	0,5·10 <sup>-6</sup> – 1,6·10 <sup>-4</sup>
3 cohortes de travailleurs de l'industrie chimique américaine (Fingerhut et coll., 1991 ; Ott et coll., 1993) et allemande (Zober et coll., 1990 ; Manz et coll., 1991)	Modèle de risque additif Modèle de risque multiplicatif	28·10 <sup>-4</sup> 17·10 <sup>-4</sup>	
Cohorte de travailleurs de l'industrie chimique allemande (Becher et coll., 1998)	Modèles de Cox et de Poisson	10 <sup>-2</sup> – 10 <sup>-3</sup>	

\* réévaluation histopathologique par Goodman et Sauer, 1992

Dans le processus de réévaluation entrepris par l'US EPA (2000), une approche différente a été adoptée. La modélisation des données épidémiologiques repose sur un modèle de risque linéaire et l'utilisation de la charge corporelle en dioxines plutôt que l'apport quotidien journalier. Sur les mêmes principes décrits plus haut à propos de la dose repère, il est calculé une dose responsable d'un excès de risque de décès par cancer (DE<sub>01</sub> ou ED<sub>01</sub> en anglais) et sa limite inférieure de l'intervalle de confiance (LIDE<sub>01</sub> ou LED<sub>01</sub> en anglais). Les données permettant la modélisation proviennent des études de cohortes utilisées dans les estimations de risque précédentes de cette institution, présentées dans le tableau 19.I. A partir des DE<sub>01</sub> et LIDE<sub>01</sub>, on tire une droite vers zéro, dont la pente donne le risque unitaire de décès par cancer vie entière. Par prudence, on retient plutôt la pente issue de la droite construite à partir de la LIDE<sub>01</sub>. Les résultats obtenus par cette approche indiquent que l'excès de risque de décès maximal par cancer pour une vie entière reste de l'ordre de 10<sup>-2</sup> à 10<sup>-3</sup> pour la population générale, pour les charges corporelles actuelles résultant d'un apport quotidien moyen de dioxines estimé à 3 pg TEQ/kg de poids/j. Il faut souligner que tout indique que cet apport moyen décroît dans les pays industrialisés pour se situer actuellement aux alentours de 1 pg TEQ/kg/j. Cependant, cette décroissance de l'exposition ne

modifie que marginalement le risque de cancer, qui reste dans le même ordre de grandeur, de l'ordre de  $10^{-3}$  pour un tel niveau d'apport quotidien.

Dès lors, il est nécessaire d'examiner la compatibilité de ces conclusions avec ce que l'on sait du mécanisme d'action des dioxines. Pour résumer sommairement les données pertinentes à cet égard, il paraît acquis qu'aux taux d'exposition de la population générale, les concentrations de 2,3,7,8-TCDD atteintes au niveau cellulaire sont en principe suffisantes, compte tenu de l'affinité du récepteur dans l'espèce humaine ( $K_d$  de l'ordre de  $10^{-9}$ ), pour provoquer une réponse biochimique, l'induction de transcription du cytochrome P450 (CYP1A1). Cette réponse est linéaire à faible dose (figure 19.5). En d'autres termes, une partie de l'induction du CYP1A1 est imputable à la 2,3,7,8-TCDD, en sus de celle réalisée par d'autres ligands, exogènes et peut-être endogènes, du récepteur Ah.

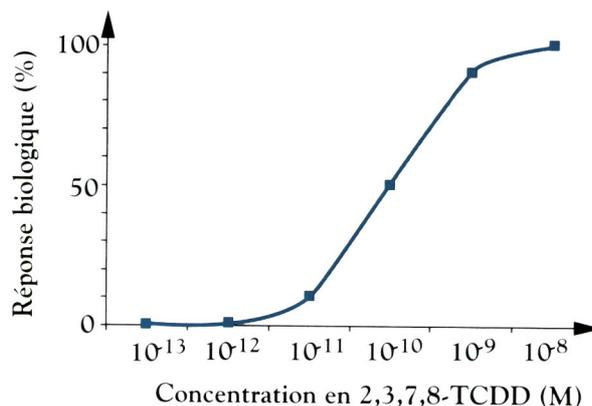


Figure 19.5 : Occupation du récepteur Ah et réponse biologique

La question clé est alors de savoir si cette induction est une étape nécessaire du processus de cancérisation induit par la 2,3,7,8-TCDD. Il semble qu'aucune réponse sur ce point ne puisse être scientifiquement justifiée. On admet donc qu'il n'est pas possible d'écarter la possibilité d'une réponse linéaire y compris à faible dose pour ce qui concerne la cancérogenèse induite par la 2,3,7,8-TCDD.

### Approche déterministe

Dans l'approche déterministe standard, la DMEQ issue des données de Kociba et coll. (1978) établie à 10 ng/kg/j est divisée par 1 000 (division utilisant 3 facteurs d'incertitude de 10), ce qui donne une dose de référence de 10 pg/kg/j. Cependant, lorsqu'il est tenu compte non plus des doses quotidiennes par kg de poids corporel mais de la charge corporelle respective des rats et de l'humain (pour atteindre des niveaux de charge corporelle similaires à ceux

de l'homme, les doses données aux rongeurs doivent être de 100 à 200 fois plus élevées), l'OMS (WHO, 1998) conclut que cette DMEQ correspond dans ce cas à un apport chez l'homme de 150 pg/kg/j pour une charge corporelle de 294 ng de 2,3,7,8-TCDD par kg de poids corporel. Le cancer ne fait donc pas aux yeux de groupes d'experts l'objet d'un souci particulier étant donné le niveau des apports quotidiens en population générale (1-3 pg TEQ/kg/j en moyenne), dans la mesure où il est admis dans cette approche que la 2,3,7,8-TCDD est un cancérigène à seuil.

### **Conclusions pour l'évaluation du risque cancérigène**

Un groupe de travail réuni en 1998 par le Comité de la prévention et de la précaution du ministère de l'Aménagement du territoire et de l'environnement a appliqué à la population française et à son exposition moyenne les coefficients de risque pour tous cancers issus de la modélisation des données épidémiologiques par l'US EPA en 1997 (Comité de la prévention et de la précaution, 1998). En considérant que le risque croît selon la fonction de risque unitaire estimée par l'US EPA au-delà de la dose journalière totale (DJT) définie par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (1 pg TEQ/kg/j), on peut déterminer un excès de risque de cancer associé à l'exposition moyenne des populations. En tenant compte des données du recensement récent (mars 1999) de la population française, cette estimation est de 1 462 (IC 95 % : 859-2 493) et 2 407 (IC 95 % : 1 289-4 470) décès annuels par cancer selon le choix du modèle (additif ou multiplicatif, respectivement).

Il faut rappeler une fois de plus que ces estimations sont des valeurs maximales, que les estimations numériques des cas attendus sont à prendre en considération comme indication d'ordre de grandeur et qu'enfin il ne s'agit que d'un modèle dont la validité est en l'état actuel des connaissances impossible à confirmer ou à infirmer. Sa valeur, ici encore, est essentiellement celle d'une aide à la décision. Enfin, la question reste posée de l'extension aux expositions formulées en équivalent-dioxines d'estimations de risque unitaire construites à partir des données portant sur la seule 2,3,7,8-TCDD.

### **Effets systémiques**

De même, pour les effets systémiques, deux approches sont proposées d'une part par l'OMS, d'autre part par l'US EPA.

#### **Approche « toxicologique »**

308 Les principaux résultats dont la récente révision de l'évaluation du risque dioxine par l'OMS (WHO, 1998) figurent au tableau 19.II. Ces résultats sont

**Tableau 19.II : Effets de l'action de la 2,3,7,8-TCDD observés pour de faibles doses**

Effets	Espèce	DMEQ ou DMENO (pg TEQ/kg/j)	Charge corporelle (ng TEQ/kg)*
<b>Effets nocifs</b>			
Altération du développement Neurotoxicité Apprentissage des objets	Singe rhésus	≈ 160	42**
Reproduction ↳ Spermatozoïdes Glair	Rat	64 000 200 000	28 73
Immunotoxicité	Rat	100 000	50
Sensibilité aux infections virales	Souris	10 000	10
Endométriose	Singe rhésus	≈ 160	42
<b>Effets dont la nocivité est incertaine</b>			
<i>Effets biochimiques</i>			
CYP1A1	Souris	150	3
	Rat	150	3
CYP1A2	Souris	450	10
EGFR	Rat	100	3
IL <sub>1</sub> β	Souris	450	10
<i>Effets fonctionnels</i>			
Stress oxydatif	Souris	450	10
Sous-populations de lymphocytes	Singe ouistiti	≈ 200	6-8

\* en sus de la charge corporelle due au bruit de fond ; \*\* en fin d'expérimentation, chez les mères

le produit d'une réunion d'experts internationaux. On peut considérer qu'ils font l'objet d'un consensus international. Les données analysées dans le cadre de cette expertise ne permettent pas de remettre en cause ce consensus.

### Approche par dose repère

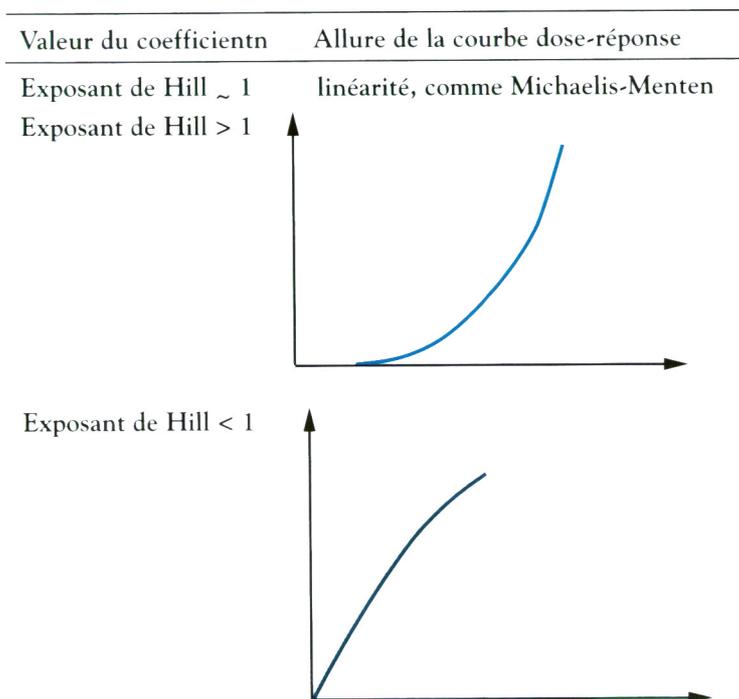
Le chapitre 8 du projet de réévaluation du risque dioxine par l'US EPA (1997), disponible sur Internet propose une modélisation pour les effets non cancérogènes basée sur deux modèles différents, le modèle de Hill et la « *power function* ».

Le modèle de Hill s'écrit

$$R(d) = b + \frac{vd^n}{k^n + d^n}$$

où  $n$  est le coefficient de Hill,  $v$ ,  $d$ ,  $k$  des paramètres à estimer :  $b$  correspond au bruit de fond de la réponse,  $v$  est la réponse maximale,  $k$  correspondant à 50 % de  $v$ .

Le coefficient de Hill, ou paramètre de forme, décrit la forme de la RDR. Lorsque  $n$  est proche ou inférieur à 1 le risque prédit est à peu près proportionnel à la dose ou plus que proportionnel. La caractéristique intéressante dans ce cas est que le modèle écarte en principe une allure sublinéaire, donc un seuil de dose. À l'inverse, lorsque  $n$  est bien supérieur à 1 ( $> 1,5$ ) la courbe dose-réponse est sigmoïde et compatible avec l'existence d'un seuil (figure 19.6).



**Figure 19.6 : Coefficient de Hill et allure de la relation dose-réponse**

L'autre modèle utilisé dans ce document est la « *power function* » qui s'écrit

$$R(d) = b + sd^n$$

où  $s$ , appelé paramètre d'échelle, décrit l'ampleur de l'effet par unité de dose ; les paramètres  $b$  et  $n$  ont la même signification que dans le modèle de Hill.

L'adéquation de l'un et l'autre modèles est testée pour chaque jeu de données, et le modèle retenu est bien sûr celui dont l'adéquation aux données est la meilleure.

310 On calcule ensuite des doses effectives 1 %, 5 % ou 10 %, le paramètre de forme  $n$  pour les études publiées pour lesquelles suffisamment de données sont

fournies. La dose effective  $d_p$  pour un excès de risque  $p$  de 1 %, 5 % ou 10 % satisfait la relation d'excès de risque :

$$p = \frac{R(d_p) - R(0)}{R(\infty) - R(0)}$$

On calcule d'autre part les intervalles de confiance à 95 % de l'estimation de  $d_p$ . Les résultats sont fournis au tableau 19.III.

Ne figurent dans ce tableau que les effets qui peuvent être sans ambiguïté qualifiés de nocifs. Les résultats de modélisations pour l'induction enzymatique ou correspondant à des modifications des concentrations tissulaires ou plasmatiques en rétinol, en cholestérol ou triglycérides, ou encore des altérations de la fonction immune ne sont donc pas présentés. Les raisons en ont été discutées plus haut : de tels résultats ne sont pas interprétables pour évaluer le risque en l'état actuel des connaissances. D'autre part, on ne présente ici que les données pertinentes en termes d'estimation du risque à faible dose. Par exemple, on ne tient pas compte de résultats de la modélisation qui donnent des doses effectives 1 % excédant les 10 µg/kg.

On ne retient ici de ce fait que les résultats des modélisations pour les altérations de la fertilité de Mably et coll. (1992) et les essais de tératogenèse de Birnbaum et coll. (1989). Le rapport entre les estimations au maximum de vraisemblance et la limite inférieure de l'intervalle de confiance indiquent la précision de l'estimation. Les paramètres de forme permettent de justifier le choix de retenir une linéarité à faible dose (figure 19.6). C'est le cas par exemple du dénombrement des spermatozoïdes. D'autre part, il est souligné que la sensibilité *in vitro* de cellules palatines de souris aux effets tératogènes (fentes palatines) de la 2,3,7,8-TCDD est de 100 à 1 000 fois plus importante que celle de cellules de rat ou d'humain. Les données disponibles au moment de la modélisation ne permettaient pas de modéliser l'endométriase et la toxicité comportementale et développementale.

L'approche du risque par modélisation utilisant les charges corporelles en dioxines et non l'apport quotidien a également été mise en œuvre par l'US EPA pour les effets autres que les cancers (US EPA, 2000). Les études contribuant à fournir des données pour cet exercice sont beaucoup plus nombreuses. Globalement, les estimations des  $LIDE_{01}$  pour divers effets varient sur 10 ordres de grandeur. Les auteurs relèvent la sensibilité des estimations au schéma d'administration des doses et les écarts d'estimation des  $LIDE_{01}$  observées d'une espèce ou d'une lignée à l'autre pour un même effet toxique. Les résultats obtenus doivent donc être discutés en détail. Les auteurs soulignent que la constatation d'une linéarité de la relation dose-réponse dans le domaine observable ne fait que fournir des éléments à l'appui d'une prise de décision pour extrapoler (y compris le choix de retenir ou non une approche à seuil).

**Tableau 19.III : Doses effectives pour des excès de risque d'effets systémiques de 1 %, 5 % et 10 %**

Source des données	Effet (dose unique)	Paramètre de forme <i>n</i>	Dose (ng/kg) correspondant à un excès de risque de <sup>1</sup>		
			1 %	5 %	10 %
<b>Mably et coll. (1992)</b> Rates Holtzmann gravides 64 ng/kg à jour 15	Morphologie des spermatozoïdes, J 120	4,20	82,3 (0,00)	122 (0,01)	146 (0,00)
Examen de la progéniture mâle à jours de vie 32, 49, 63 et 120	Index de fertilité	23,06	327,5 (327,5)	351 (350,53)	361 (360,50)
	Dénombrement spermatozoïdes queue épидидyme, J 63	0,86	0,33 (0,00)	2 (0,00)	4,3 (0,00)
	Dénombrement spermatozoïdes queue épидидyme, J 120	0,97	0,69 (0,00)	3,5 (0,00)	6,8 (0,00)
	Production /jour spermatozoïdes (FJS)/g, J 49	1,48	4,80 (0,00)	13,8 (0,00)	21,4 (0,00)
	J 63	0,39	0,00 (0,00)	0,16 (0,00)	0,87 (0,00)
	J 120	1,72	2,8 (0,00)	6,95 (0,00)	10,1 (0,00)
	Dénombrement spermatozoïdes/g, J 120	1,50	2,30 (0,00)	6,6 (0,00)	10,1 (0,00)
	Fente palatine, J 10	6,96	7 636 (-)	9 685 (-)	10 791 (-)
<b>Birnbaum et coll. (1989)</b> Souris C57BL/6N 1 000 ng/kg à jour de gestation 10 et 12	Fente palatine, J 12	5,21	4 932 (-)	6 764 (-)	7 797 (-)
<b>Van Birgele et coll. (1995)</b> Rates Sprague-Dawley 14 ng/kg/j pendant 13 semaines	Total T4	0,54	5,4 (0,00)	96,6 (0,00)	317,2 (0,00)
	T4 libre	0,88	4,2 (0,00)	24,9 (0,00)	55,2 (0,00)
	T4 hépatique glucuronidée	0,93	1,5 (0,03)	8,7 (0,55)	19,6 (2,49)

<sup>1</sup> : Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %

### Conclusions pour l'évaluation de risque des effets systémiques

L'OMS (WHO, 1998) base ses estimations de dose journalière tolérable (DJT) en comparant les charges corporelles des animaux d'expérimentation et de l'humain pour une même dose journalière par kg de poids corporel en administration chronique, ce qui justifie le calcul des doses quotidiennes estimées (DQE) présentées dans le tableau 19.IV. Les doses humaines correspondant aux charges corporelles ont été calculées sous l'hypothèse d'un état d'équilibre de la charge corporelle. La formule utilisée est :

$$\text{Apport (ng/kg/j)} = \text{charge corporelle (ng/kg)} \times (\ln(2)/\text{demi-vie})/f$$

f étant la fraction de dose absorbée posée à 50 % pour l'humain. La demi-vie retenue chez l'humain est de 7,5 ans. Les résultats sont présentés dans le tableau 19.IV.

**Tableau 19.IV : Charge corporelle des animaux d'expérience et doses quotidiennes estimées (DQE) humaines correspondantes**

Source des données	Réponse (DMENO)	Charge corporelle (ng TEQ/kg poids corporel)*	DQE humaine (pg TEQ/kg/j)
Gray et coll., 1997a Rat	Baisse dénombrement spermatozoïdes chez descendance	28	14
Gehrs et coll., 1997 ; Gehrs et Smialowicz, 1998 Rat	Suppression immunitaire chez descendance	50	25
Gray et coll., 1997b Rat	Augmentation malformations génitales chez descendance	73	37
Schantz et Bowman, 1989 Singe	Trouble neuro-comportement chez descendance	42	21
Rier et coll., 1993 Singe	Endométriose	42	21

\* en supplément par rapport à la charge corporelle due à l'exposition de fond

Pour calculer une DJA, le groupe d'experts de l'OMS a considéré le fait que les données fournissent des DMENO et non des DSENO, l'usage des charges corporelles permettant selon eux de s'affranchir des différences de toxicocinétique interspèces. Pour ce qui concerne les différences de sensibilité interspèces, ce groupe a jugé que l'espèce humaine était au plus aussi sensible que les animaux d'expérimentation. Un facteur de sécurité de 10 a été appliqué aux données de la colonne de droite du tableau 19.IV, donnant une DJA comprise entre 1 et 4 pg/kg/j.

Ces valeurs sont valables pour des expositions vie-entière, des excès de dose ponctuels n'étant pas jugés de nature à provoquer des manifestations de toxicité au long cours. D'autre part ce groupe a conclu que certains sujets des pays développés peuvent présenter des charges corporelles telles (apports quotidiens de 2-6 pg/kg/j) qu'ils pourraient manifester des effets ténus (« *subtle* ») mais que ces effets ne pouvaient être considérés comme clairement toxiques.

Il est à noter que toutes les données utilisées dans le tableau 19.IV n'étaient probablement pas disponibles pour les modélisateurs de l'*US EPA* au moment de leur étude à l'exception des données de Schantz et Bowman (1989) et de Rier et coll. (1993). Concernant les sujets traités dans ces deux publications, les auteurs de l'*US EPA* (1997) ont considéré ne pas avoir de données suffisantes pour modéliser. Les comparaisons entre les résultats des tableaux 19.III et 19.IV sont donc difficiles.

La seule comparaison possible est celle des dénombrements de spermatozoïdes à partir des données de Mably et coll. (1992) et de celles de Gray et coll. (1997). Il faut souligner que pour les premières, la RDR a été jugée compatible avec la linéarité lors de la modélisation effectuée par l'*US EPA* (*US Environmental protection agency*, 1997)). Si l'on prend dans ce cas l'excès de risque 1 %, la dose estimée au maximum de vraisemblance est de 0,33 ng/kg au minimum (DMEO). Il s'agit d'un supplément par rapport au bruit de fond et les données du tableau 19.IV permettent d'estimer que la DQE humaine correspondante est de 0,15 pg TEQ/kg/j. Elle est déjà très en dessous de la DJA de l'OMS (et des niveaux d'exposition du public), même en l'absence d'application d'un facteur de sécurité de 10. En d'autres termes, l'exposition du public à de très faibles doses de 2,3,7,8-TCDD serait de nature à entraîner une relative altération de la qualité du sperme si l'on retient les résultats de la modélisation.

**En conclusion**, toute évaluation des risques liés à l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD doit impérativement tenir compte du fait qu'il n'y a pas de niveau zéro possible d'exposition. Dans ces conditions, retenir des résultats de modélisation qui indiquent une linéarité sans seuil pour au moins deux effets pertinents, le cancer et l'altération de la qualité du sperme, conduit à admettre que, quelles que soient les actions entreprises pour réduire les émissions anthropogéniques de dioxines, il restera toujours un certain nombre de cas de cancers et un certain degré d'altération de la qualité du sperme attribuables à ces composés. On se trouve, dans l'hypothèse de linéarité sans seuil à très faible dose, dans une situation similaire à celle qui fonde au plan international la logique actuelle de gestion du risque radioactif (Hubert, 1997). Selon ce modèle, on est conduit à admettre que le radon serait responsable d'environ 2 000 décès annuels par cancer du poumon (Pirard, 2000). S'il est possible de diminuer l'exposition au radon et donc le nombre de décès qui lui est attribuable, il restera inévitablement un certain niveau d'exposition et donc de décès, quoi que l'on

fasse. Toute la question est de savoir jusqu'où on veut faire baisser cette exposition et quel nombre de décès on veut éviter. Il en est de même sous cette hypothèse pour la gestion du risque dioxines : quel est le niveau incompressible du bruit de fond et jusqu'à quel point veut-on s'en rapprocher ?

## BIBLIOGRAPHIE

- BECHER H, STEINDORF K et coll. Quantitative cancer risk assessment for dioxins using an occupational cohort. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 663-670
- BIRNBAUM LS, HARRIS MW et coll. Retinoic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin selectively enhance teratogenesis in c57bl/6n mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **98** : 487-500
- COMITE DE LA PREVENTION ET DE LA PRECAUTION. Dioxines. Recommandations. *Annexe Technique* 03/04/1998
- FINGERHUT MA, HALPERIN, WE et coll. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *N Engl J Med* 1991, **324** : 212-218
- GAYLOR DW, KODELL RL et coll. A unified approach to risk assessment for cancer and noncancer endpoints based on benchmark doses and uncertainty/safety factors. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999, **29** : 151-157
- GEHRS BC, RIDDLE MM et coll. Alterations in the developing immune system of the f344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin : ii. effects on the pup and the adult [published erratum appears in toxicology 1998 sep 1 ;130(1) :71]. *Toxicology* 1997, **122** : 229-240
- GEHRS BC, SMIALOWICZ RJ. Persistent suppression of delayed-type hypersensitivity in adult f344 rats after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicology* 1998, **134** : 79-88
- GOODMAN DG, SAUER RM. Hepatotoxicity and carcinogenicity in female Sprague-Dawley rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) : a pathology working group reevaluation. *Regul Toxicol Pharmacol* 1992, **15** : 245-252
- GRAY LE, OSTBY JS et coll. A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in male Long-Evans hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998, **146** : 11-20
- GRAY LE, WOLF C et coll. *In utero* exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin alters reproductive development of female long evans hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **146** : 237-244
- HUBERT P. *Les risques radiologiques. Sciences et décision en santé environnementale*. Bard D, Cicolella A, Jouan M, Potelon JL, Zmirou D. Vandœuvre-les-Nancy (France), Société française de santé publique 1997, 93-113
- JOHANNSEN FR. Risk assessment of carcinogenic and noncarcinogenic chemicals. *Crit Rev Toxicol* 1990, **20** : 341-367
- KOCIBA RJ, KEYES DG et coll. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978, **46** : 279-303

LONGSTRETH JD, HUSHON JM. Risk assessment for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (tcdd). human and environmental risks of chlorinated dioxins and related compounds. Tucker RE, Young AL and Gray AP. *New York, Plenum press* 1983, 639-666

MABLY TA, BJERKE DL et coll. *In utero* and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. 3. effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1992, **114** : 118-126

MANZ A, BERGER J et coll. Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 1991, **338** : 959-964

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Committee on the institutional means for the assessment of risks to public health risk assessment in the federal government : managing the process.* Washington (DC), National academy press, 1983

NTP (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM). Carcinogenesis bioassay of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (cas n 1746-01-6) in osborne-mendel rats and b6c3f1 mice (gavage study). Research Triangle Park, North Carolina, *National Toxicology Program* 1982a

NTP (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM) Carcinogenesis bioassay of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (cas n 1746-01-6) in swiss-webster mice (dermal study). Research Triangle Park, North Carolina, *National Toxicology Program* 1982b

OTT M, MESSERER P et coll. Assessment of past occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin using blood lipid analyses. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1993, **65** : 1-8

PIETERS MN, KRAMER HJ et coll. Evaluation of the uncertainty factor for subchronic-to-chronic extrapolation : statistical analysis of toxicity data. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998, **27** : 108-111

PIRARD P. *Expositions et estimation du risque en France. Exposition au radon dans les habitations : évaluation et gestion du risque.* Bard D. Paris, France, Société Française de Santé Publique, 2000

RENWICK AG, LAZARUS NR. Human variability and noncancer risk assessment - An analysis of the default uncertainty factor. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998, **27** : 3-20

RIER SE, MARTIN DC et coll. Endometriosis in rhesus monkeys (*macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin see comments. *Fundam Appl Toxicol* 1993, **21** : 433-441

SCHANTZ SL ET BOWMAN RE. Learning in monkeys exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol Teratol* 1989, **11** : 13-19

US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US EPA). *Risk assessment guidance for superfund. D Volume 1 : Human health evaluation manual (part a).* Washington DC (USA), United States Environmental Protection Agency, 1989

US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US EPA) draft. *Dose-response modeling for 2,3,7,8-TCDD.* Office of Research & Development, 1997, chapter 8

US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US EPA) draft. *Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds* 2000, part II, chapter 8

VAN BIRGELEN AP, SMIT EA et coll. Subchronic effects of 2,3,7,8-TCDD or PCB on thyroid hormone metabolism : use in risk assessment. *Eur J Pharmacol* 1995, **293** : 77-85

VAN BIRGELEN AP, VAN DER KOLK Jet coll. Subchronic dose-response study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in female sprague-dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, **132** : 1-13

WHO (WORLD HEALTH ORGANISATION) Asessment of health risk of dioxins : re-evaluation of the tolerable daily intake (tdi). *Executive Summary*, WHO 1998

ZOBER A, MESSERER P et coll. Thirty-four-year mortality follow-up of basf employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident. *Int Arch Occup Environ Health* 1990, **62** : 139-57.