
Cours 1. Introduction à l'évaluation des risques toxicologiques

1. Fondements et domaines d'application

1.1. Définition de l'ERT

L'évaluation des risques toxicologiques (ERT) est une démarche scientifique qui estime la probabilité et la gravité d'effets néfastes dans des conditions d'exposition définies. Elle contribue à la prise de décision en santé humaine, animale et environnementale.

Il faut distinguer le danger, propriété intrinsèque d'un agent susceptible de provoquer un dommage, de l'exposition, c'est-à-dire la rencontre effective de cet agent avec un organisme. Un danger élevé ne se traduit pas automatiquement par un risque élevé en l'absence d'exposition pertinente.

1.2. Domaines d'application

- Santé environnementale : qualité de l'air, de l'eau potable, des sols pollués (sites industriels contaminés).
- Santé au travail : évaluation des expositions professionnelles, fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).
- Sécurité alimentaire : contaminants (métaux lourds, mycotoxines, résidus de pesticides), additifs, matériaux au contact des aliments.
- Produits de consommation et cosmétiques : substances chimiques dans les jouets, textiles, produits d'hygiène.
- Médicaments et dispositifs médicaux : évaluation du rapport bénéfice/risque avant et après autorisation de mise sur le marché.
- Substances chimiques industrielles : réglementation REACH, classification et étiquetage (règlement CLP).

1.3. Définitions fondamentales : danger, exposition et risque

Danger (hazard)

Propriété intrinsèque d'un agent (chimique, physique ou biologique) capable de provoquer un effet néfaste sur la santé humaine, animale ou sur l'environnement, indépendamment de toute notion d'exposition.

Exposition

Contact effectif ou potentiel entre un organisme vivant et un agent dangereux, caractérisé par plusieurs paramètres indissociables : une voie de pénétration (orale, cutanée, respiratoire, voire oculaire ou parentérale), une dose ou concentration, une fréquence et une durée. L'exposition est le paramètre circonstanciel qui varie selon le contexte (population considérée, usage du produit, mesures de protection mises en œuvre) et qui constitue, de ce fait, le principal levier d'action de la

prévention : contrairement au danger, l'exposition peut presque toujours être réduite, contrôlée, voire supprimée.

Risque

Probabilité de survenue d'un effet néfaste sur la santé (ou sur l'environnement), résultant de l'exposition réelle ou potentielle à un danger, pondérée par la gravité de cet effet. Le risque combine donc, de façon multiplicative et non additive, le danger intrinsèque de la substance et le niveau d'exposition auquel une population donnée est soumise. Un risque nul suppose soit l'absence de danger, soit l'absence totale d'exposition ; en pratique, la gestion du risque vise le plus souvent à ramener l'exposition à un niveau jugé acceptable au regard du danger identifié.

$$\text{RISQUE} = f(\text{DANGER}, \text{EXPOSITION})$$

2. Cadre conceptuel de l'analyse du risque

Le cadre méthodologique le plus largement utilisé et enseigné à l'échelle internationale a été formalisé en 1983 par le National Research Council (NRC) des États-Unis, dans le rapport intitulé « Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process » (couramment désigné sous le nom de « Red Book » en raison de la couleur de sa couverture originale). Ce rapport fondateur a introduit une distinction devenue universelle en toxicologie réglementaire : la séparation nette entre l'évaluation du risque (risk assessment), démarche scientifique et technique, et la gestion du risque (risk management), démarche décisionnelle intégrant en plus des critères économiques, techniques, sociaux, éthiques et politiques.

3. Identification du danger — étape 1

Cette première étape consiste à déterminer si un agent chimique, physique ou biologique est susceptible de provoquer un effet néfaste sur la santé humaine, animale ou sur l'environnement, et à caractériser qualitativement la nature de cet effet (hépatotoxicité, néphrotoxicité, cancérogénicité, tératogénicité, neurotoxicité, perturbation endocrinienne, sensibilisation cutanée ou respiratoire, etc.), sans encore quantifier précisément la relation avec la dose — cette quantification faisant l'objet de l'étape suivante.

3.1. Sources de données

- Études de toxicologie expérimentale in vivo, réalisées selon des protocoles standardisés (lignes directrices de l'OCDE) : toxicité aiguë (dose unique), toxicité subaiguë et subchronique (28 et 90 jours), toxicité chronique (≥ 1 an), études de cancérogénicité (généralement sur 2 ans chez le rongeur), études de toxicité pour la reproduction et le développement (études multigénérationnelles), études de génotoxicité in vivo.
- Études in vitro et méthodes alternatives, en plein développement dans une logique de réduction de l'expérimentation animale (principe des « 3R » : Remplacer, Réduire, Raffiner) : tests de cytotoxicité sur lignées cellulaires humaines, tests de génotoxicité (test d'Ames sur bactéries, test du micronoyau, test des comètes), modèles d'organes sur puce (organ-on-a-chip).
- Données épidémiologiques chez l'homme, considérées comme la source de preuve la plus directement pertinente lorsqu'elles sont disponibles : études de cohortes prospectives, études

cas-témoins, études de cohortes professionnelles exposées à des niveaux souvent plus élevés que la population générale, registres de cas d'intoxication.

- Modélisation in silico : relations quantitatives structure-activité (QSAR, Quantitative Structure-Activity Relationships) prédisant la toxicité d'une molécule à partir de sa structure chimique, et lecture croisée (read-across) entre substances chimiquement apparentées et partageant un mécanisme d'action commun.
- Données toxicocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, excrétion — ADME), essentielles pour comprendre le devenir de la substance dans l'organisme et éclairer le mécanisme d'action toxique, ainsi que pour permettre l'extrapolation entre espèces animales et l'espèce humaine.
- Données de mécanisme d'action (toxicologie mécanistique) et approches par voies toxicologiques adverses (Adverse Outcome Pathways, AOP), reliant un événement moléculaire initiateur à un effet néfaste à l'échelle de l'organisme via une séquence d'événements clés.

3.2. Principales catégories d'effets toxiques

Les effets identifiés sont généralement classés selon plusieurs grandes catégories, qui conditionnent fortement la suite de la démarche d'évaluation :

1. Effets systémiques à seuil : l'organisme dispose de mécanismes de compensation, d'adaptation ou de réparation (détoxification hépatique, réparation de l'ADN, régénération tissulaire) ; en dessous d'une certaine dose, aucun effet indésirable n'est observé. C'est le cas de la grande majorité des effets non génotoxiques : hépatotoxicité, néphrotoxicité, neurotoxicité, toxicité pour la reproduction non génotoxique.
2. Effets sans seuil (stochastiques) : toute dose, même infime, est théoriquement susceptible d'induire l'effet, avec une probabilité croissante avec la dose mais jamais strictement nulle. Il s'agit typiquement des substances cancérogènes génotoxiques, pour lesquelles une seule lésion de l'ADN non réparée peut, en théorie, initier un processus de cancérogenèse.
3. Effets locaux versus effets systémiques : un effet local se produit au point de contact avec la substance (irritation cutanée ou respiratoire, corrosion) tandis qu'un effet systémique nécessite l'absorption de la substance et sa distribution dans l'organisme (atteinte hépatique, rénale, neurologique).
4. Effets aigus versus effets chroniques : un effet aigu survient rapidement après une exposition unique ou de courte durée à forte dose ; un effet chronique résulte d'une exposition répétée ou prolongée, parfois à des doses individuellement faibles, avec un délai d'apparition pouvant atteindre plusieurs années voire décennies (cas de nombreux cancers professionnels).

4. Caractérisation du danger et relation dose-réponse — étape 2

Cette étape vise à quantifier précisément la relation entre la dose (ou la concentration) d'exposition à l'agent considéré et la fréquence ou la sévérité de l'effet observé — la fameuse relation dose-réponse — afin d'établir des valeurs toxicologiques de référence (VTR) qui serviront de repère quantitatif pour juger, à l'étape 4, de l'acceptabilité d'une exposition donnée.

4.1. Formes de la relation dose–réponse

La relation dose-réponse est classiquement représentée par une courbe reliant la dose administrée (en abscisse, souvent en échelle logarithmique) à l'intensité ou à la fréquence de l'effet observé dans une population expérimentale (en ordonnée:). Plusieurs formes de courbes sont rencontrées

- **Courbe sigmoïde classique** : réponse nulle ou négligeable aux faibles doses, augmentation progressive puis plateau aux fortes doses (saturation des mécanismes toxiques), forme la plus fréquente pour les effets à seuil.
- **Courbe linéaire sans seuil** : utilisée par convention pour les cancérogènes génotoxiques, sous l'hypothèse conservatrice qu'aucune dose n'est totalement dénuée de risque.
- **Courbe en U ou hormétique** : certains agents (notamment certains oligo-éléments essentiels comme le sélénium ou le zinc) présentent un effet bénéfique à faible dose et un effet toxique à forte dose, phénomène appelé hormesis, encore débattu et rarement retenu à des fins réglementaires du fait de la difficulté à le démontrer de façon robuste..

4.2. Principaux indicateurs toxicologiques

Ces paramètres permettent d'évaluer la toxicité d'une substance, d'étudier la relation dose-réponse et de déterminer les doses de référence utilisées dans l'évaluation des risques toxicologiques.

- **DL50 / CL50 (Dose ou concentration létale 50 %)**

La DL50 correspond à la dose d'une substance provoquant la mort de 50 % des animaux exposés. La CL50 correspond à une concentration produisant le même effet pendant une durée d'exposition définie. Ces paramètres permettent d'évaluer la toxicité aiguë d'une substance. Plus la DL50 ou la CL50 est faible, plus la substance est toxique dans les conditions du test.

- **NOAEL (Dose sans effet nocif observé)**

Le NOAEL correspond à la dose la plus élevée testée ne provoquant aucun effet nocif observable par rapport au groupe témoin. Il permet d'identifier un niveau d'exposition sans effet indésirable détecté dans les conditions expérimentales et sert souvent de point de départ pour établir une valeur toxicologique de référence (VTR).

- **LOAEL (Dose minimale avec effet nocif observé)**

Le LOAEL représente la plus faible dose testée à laquelle un effet nocif est observé. Il permet d'identifier le premier niveau de dose auquel apparaissent des effets toxiques dans une étude.

Exemple : si une substance ne provoque aucun effet nocif à 10 mg/kg/jour, mais entraîne des lésions hépatiques à 50 mg/kg/jour, le NOAEL est de 10 mg/kg/jour et le LOAEL de 50 mg/kg/jour, parmi les doses étudiées.

- **NOEL (Dose sans effet observé)**

Le NOEL correspond à la dose la plus élevée testée ne provoquant aucune modification biologique observable par rapport au groupe témoin, qu'elle soit nocive ou non.

Contrairement au NOAEL, qui considère uniquement les effets indésirables, le NOEL prend en compte tous les effets détectables.

- **BMD (Benchmark Dose)**

La BMD est une dose estimée par modélisation mathématique de la courbe dose-réponse. Elle correspond à un niveau de réponse prédéfini, appelé BMR (Benchmark Response).

Exemple : une BMD₁₀ de 45 mg/kg/jour signifie qu'à cette dose, le modèle prédit une augmentation de 10 % de la réponse toxique, selon la définition retenue pour la BMR. Cette approche utilise l'ensemble des données expérimentales plutôt qu'une seule dose testée.

- **BMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit)**

La BMDL représente la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD, généralement à 95 %. Elle tient compte de l'incertitude statistique liée à l'estimation de la dose et constitue un point de départ prudent pour établir une VTR.

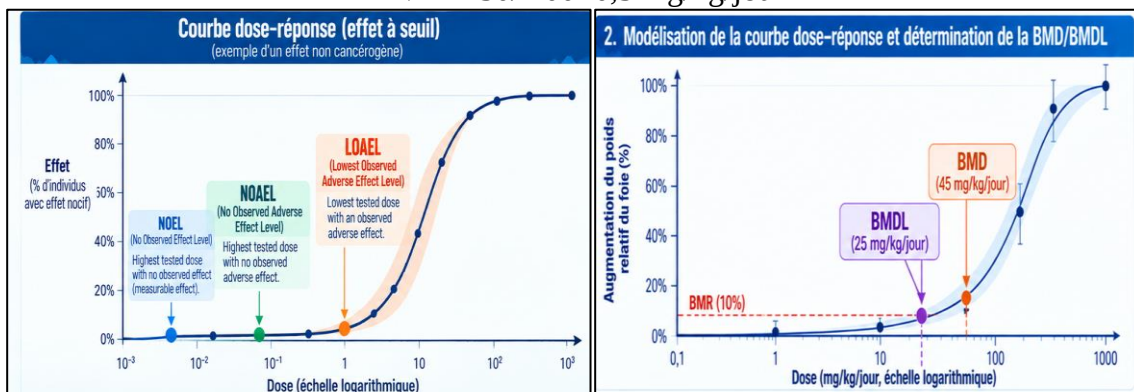
Exemple : si la BMD₁₀ est de 45 mg/kg/jour et la BMDL₁₀ de 25 mg/kg/jour, la valeur de 25 mg/kg/jour peut être retenue comme point de départ de l'évaluation du risque.

- **Facteurs d'incertitude (FI)**

Les facteurs d'incertitude sont des coefficients appliqués aux valeurs expérimentales (NOAEL, BMDL) pour tenir compte des différences entre espèces, de la variabilité individuelle et des limites des études toxicologiques. Ils permettent de calculer une valeur toxicologique de référence plus protectrice pour la population humaine.

Exemple : pour un NOAEL de 50 mg/kg/jour et un facteur d'incertitude global de 100 :

$$VTR = 50 / 100 = 0,5 \text{ mg/kg/jour}$$



4.3. Construction des VTR

Pour les effets à seuil, la VTR appelée selon les organismes et les contextes réglementaires DJA (Dose Journalière Admissible, terminologie utilisée pour les additifs alimentaires et résidus de pesticides), DJT (Dose Journalière Tolérable, pour les contaminants non intentionnels), ou RfD (Reference Dose, terminologie de l'US EPA) est calculée en divisant le NOAEL (ou la BMDL) par le produit des facteurs d'incertitude retenus :

$$VTR = \text{NOAEL (ou BMDL)} / (FI_1 \times FI_2 \times \dots \times FI_n)$$

Pour les effets sans seuil (cancérogènes génotoxiques), l'approche est différente : on établit un excès de risque unitaire (ERU), correspondant à la pente de la relation dose-réponse extrapolée aux faibles doses (généralement par extrapolation linéaire à partir des données expérimentales à fortes doses), qui permet de calculer une probabilité supplémentaire de survenue de cancer sur la durée de vie entière pour une unité de dose reçue quotidiennement.

5. Évaluation de l'exposition — étape 3

Cette étape consiste à estimer la nature, l'intensité, la fréquence et la durée du contact entre la population étudiée et l'agent dangereux, dans un ou plusieurs scénarios réalistes correspondant à la population générale, à des travailleurs exposés professionnellement, ou à des sous-groupes considérés comme particulièrement sensibles (enfants en bas âge, femmes enceintes ou allaitantes, personnes âgées, personnes atteintes de pathologies chroniques).

5.1. Paramètres de l'exposition

- **Sources d'émission et milieux de transfert** : air ambiant ou intérieur, eau de boisson, sols, denrées alimentaires, produits de consommation courante (cosmétiques, jouets, textiles, matériaux de construction).
- **Voies de pénétration dans l'organisme** : voie orale (ingestion d'aliments, d'eau, de sol pour les jeunes enfants comportement de portage main-bouche), voie respiratoire (inhalation de gaz, vapeurs, particules), voie cutanée (contact direct avec la peau, absorption transdermique).
- **Populations cibles et sous-groupes vulnérables** : les paramètres physiologiques (poids corporel, volume respiratoire, quantité d'eau et d'aliments ingérés rapportée au poids corporel) diffèrent fortement entre un nourrisson et un adulte, justifiant des scénarios d'exposition spécifiques par tranche d'âge.
- **Fréquence et durée de l'exposition** : exposition aiguë (épisode ponctuel, quelques heures à quelques jours), subchronique (quelques semaines à quelques mois) ou chronique (exposition régulière sur plusieurs années, voire sur la vie entière), cette dernière étant particulièrement pertinente pour les effets cancérogènes.

5.2. Méthodes d'estimation

- Mesures directes par biométrie (biomonitoring) : dosage de la substance ou de ses métabolites dans des matrices biologiques (sang, urine, cheveux, lait maternel) — on parle de biomarqueurs d'exposition, qui intègrent l'ensemble des sources et voies de contamination réelles d'un individu.
- Mesures environnementales : dosage des concentrations dans l'air ambiant ou intérieur, l'eau distribuée, les denrées alimentaires (plans de surveillance et de contrôle), les sols, croisées avec des données de consommation ou de comportement (durée passée dans un environnement donné, quantités d'aliments consommées).
- Modélisation de l'exposition : modèles toxicocinétiques (physiologically based pharmacokinetic models, PBPK) simulant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'une substance ; scénarios d'exposition génériques ou spécifiques utilisés en l'absence de mesures directes disponibles ; enquêtes alimentaires (rappels de 24h, journaux alimentaires, questionnaires de fréquence de consommation).

5.3. Calcul de la DJE

Le résultat de cette étape est généralement exprimé sous la forme d'une dose journalière d'exposition (DJE), rapportée au poids corporel (en mg/kg de poids corporel par jour), afin d'être

directement comparable à la VTR établie à l'étape précédente. La formule générale de calcul, pour la voie orale, est la suivante :

$$\text{DJE} = (\text{C} \times \text{Q} \times \text{F} \times \text{D}) / (\text{Pc} \times \text{T})$$

où C représente la concentration de la substance dans le milieu considéré, Q la quantité journalière ingérée ou inhalée (aliment, eau, air), F la fréquence d'exposition (jours d'exposition par an), D la durée totale d'exposition (en années), Pc le poids corporel moyen de la population considérée, et T la période de moyennage (durée de vie entière pour les effets sans seuil, durée d'exposition pour les effets à seuil).

Cette formule générale est adaptée selon la voie d'exposition considérée (orale, cutanée, respiratoire) et selon le scénario retenu (exposition moyenne, exposition majorante pour les populations les plus exposées).

6. Caractérisation du risque — étape 4

Cette étape finale de l'évaluation scientifique consiste à combiner les résultats des étapes 2 (caractérisation du danger) et 3 (évaluation de l'exposition) afin de conclure quant au niveau de risque encouru par la population considérée, et à en discuter la fiabilité au regard des incertitudes accumulées à chaque étape précédente.

6.1. Effets à seuil : quotient de danger

$$\text{HQ} = \text{DJE} / \text{VTR}$$

- Si $\text{HQ} < 1$: le risque est généralement considéré comme acceptable, l'exposition estimée étant inférieure à la dose de référence intégrant déjà des marges de sécurité substantielles.
- Si $\text{HQ} \geq 1$: le risque est jugé préoccupant et nécessite, en principe, des mesures de gestion visant à réduire l'exposition ou à approfondir l'évaluation (données complémentaires, affinement du scénario d'exposition).

Lorsque plusieurs substances partagent un même mode d'action toxique et affectent le même organe cible, il est recommandé de calculer un indice de danger cumulé (Hazard Index, HI), somme des quotients de danger individuels, afin de tenir compte des effets combinés (« effet cocktail »).

$$\text{HI} = \sum \text{HQ}_i = \text{HQ}_1 + \text{HQ}_2 + \dots + \text{HQ}_n$$

6.2. Effets sans seuil : excès de risque individuel

$$\text{ERI} = \text{DJE} \times \text{ERU}$$

L'ERI exprime la probabilité supplémentaire, sur la durée de vie entière, de développer un cancer du fait de l'exposition considérée, par rapport à une population non exposée. Les autorités sanitaires fixent classiquement des seuils d'acceptabilité du risque cancérogène. Un ERI supérieur à ce seuil de référence appelle des mesures de gestion du risque.

7. Gestion et communication du risque

La gestion du risque intervient en aval de l'évaluation scientifique. Elle intègre les résultats de la caractérisation du risque avec des considérations économiques, techniques, sociales, éthiques et politiques, afin de décider des mesures les plus appropriées à mettre en œuvre pour ramener le risque à un niveau jugé acceptable, tout en tenant compte de la faisabilité pratique de ces mesures.

7.1. Mesures de gestion

- Fixation de normes réglementaires quantitatives : limites maximales de résidus (LMR) dans les denrées alimentaires, valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail, seuils de qualité de l'eau destinée à la consommation humaine ou de l'air ambiant.
- Restriction ou interdiction d'usage d'une substance : refus ou retrait d'autorisation de mise sur le marché, restriction à certains usages professionnels encadrés, substitution obligatoire par des alternatives moins dangereuses (principe de substitution, central dans le règlement REACH).
- Mesures techniques de réduction de l'exposition à la source : captage à la source, ventilation des locaux, confinement des procédés industriels, équipements de protection individuelle (EPI) en dernier recours lorsque les mesures collectives ne suffisent pas.
- Étiquetage et information des utilisateurs : pictogrammes de danger normalisés, fiches de données de sécurité (FDS) pour les produits chimiques destinés aux professionnels, mentions d'avertissement sur les produits de consommation courante.
- Surveillance post-commercialisation (pharmacovigilance, toxicovigilance) permettant de détecter des effets indésirables non identifiés lors de l'évaluation initiale et de réviser, le cas échéant, les mesures de gestion.

7.2. Communication du risque

Volet souvent négligé dans l'enseignement mais essentiel en pratique, la communication du risque consiste à transmettre de manière claire, transparente, honnête et adaptée aux différents publics concernés (professionnels de santé, travailleurs exposés, grand public, décideurs politiques et médias) les résultats de l'évaluation scientifique et les mesures de gestion adoptées. Elle doit tenir compte du fait que la perception du risque par le public ne repose pas uniquement sur des données quantitatives, mais également sur des facteurs psychologiques et sociaux évoqués en section 2.3 (caractère volontaire ou subi, familiarité, existence de bénéfices perçus). Une communication efficace du risque contribue directement à l'adhésion aux mesures de prévention recommandées.

8. Limites et évolutions de l'ERT

- Extrapolation animal-homme : les différences toxicocinétiques et toxicodynamiques entre espèces introduisent une incertitude structurelle, partiellement compensée par les facteurs d'incertitude mais jamais totalement éliminée.
- Prise en compte insuffisante des expositions combinées (« effet cocktail ») à de multiples substances présentes simultanément dans l'environnement, dont les interactions (additivité, synergie, antagonisme) restent difficiles à caractériser de façon exhaustive.
- Difficulté à intégrer les périodes de vulnérabilité particulière (fenêtres de développement fœtal ou périnatal) dans les schémas classiques d'évaluation, alors que l'exposition à certaines

substances durant ces périodes critiques peut avoir des conséquences disproportionnées par rapport à une exposition équivalente à l'âge adulte.

- Place encore limitée, bien que croissante, des méthodes alternatives à l'expérimentation animale dans les dossiers réglementaires, pour des raisons à la fois scientifiques (validation encore partielle de certains tests in vitro) et réglementaires (inertie des cadres existants).

5.