



Université des Sciences
et de la Technologie
d'Oran Mohamed Boudiaf
(USTO-MB)



Faculté des Sciences
de la Nature et de la Vie
(FSNV)

ÉVALUATION DES RISQUES TOXICOLOGIQUES (ERT)

Cadre institutionnel, méthodologie
et applications



Réglementation
& Normes



Caractérisation
du Danger



Évaluation
de l'Exposition



Caractérisation
du Risque



Master 2 – Toxicologie
Année universitaire 2026 – 2027



Dr. Asmaa Mecheta



LA TOXICOLOGIE : DÉFINITION

Étude scientifique des effets néfastes des substances sur les organismes vivants, de leurs mécanismes d'action, de leur évaluation et de leur prévention.



DÉFINITION

La toxicologie est la science qui étudie les **effets indésirables** des agents chimiques, physiques ou biologiques sur les organismes vivants, ainsi que les **mécanismes** par lesquels ces effets se produisent, afin d'**évaluer** et de **prévenir** les risques pour la santé humaine, animale et l'environnement.

AGENTS TOXIQUES (XÉNOBIOTIQUES)



Chimiques

(métaux, pesticides, solvants, médicaments, perturbateurs endocriniens...)



Physiques

(rayonnements, température, bruit...)

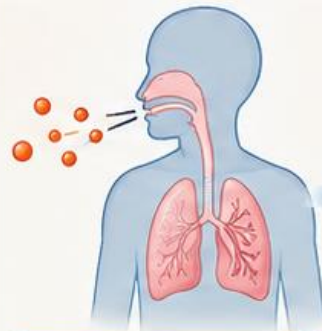


Biologiques

(toxines naturelles, microorganismes, venins...)

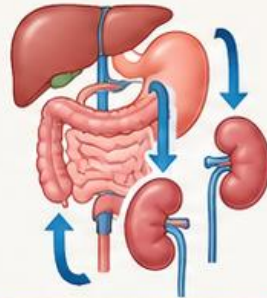
INTERACTION AVEC L'Organisme

De l'exposition à l'effet toxique



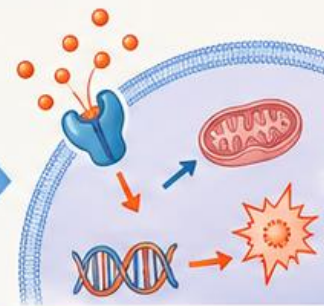
Exposition

Voies d'entrée
(inhalation, ingestion,
voie cutanée, injection)



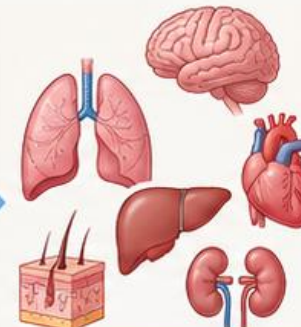
Toxicocinétique (ADME)

Absorption
Distribution
Métabolisme
Excrétion



Mécanisme d'action

Interaction avec des cibles
moléculaires (récepteurs,
enzymes, ADN, membranes...)
→ Perturbation des fonctions
cellulaires



Effets toxiques

Altérations fonctionnelles
et/ou structurales
à différents niveaux
(cellulaire, tissulaire,
organique, organisme)

OBJECTIFS DE LA TOXICOLOGIE



Identifier les dangers

(substances et mécanismes)



Comprendre les mécanismes d'action

(niveaux moléculaire, cellulaire, organique)



Évaluer les risques

(relation dose-effet,
valeurs toxicologiques)



Prévenir et réduire les risques

pour la santé humaine,
animale et l'environnement



EN RÉSUMÉ

La toxicologie = Comprendre + Évaluer + Prévenir

pour protéger la santé humaine, la santé animale et l'environnement face aux effets néfastes des substances.

ÉVOLUTION DE LA TOXICOLOGIE

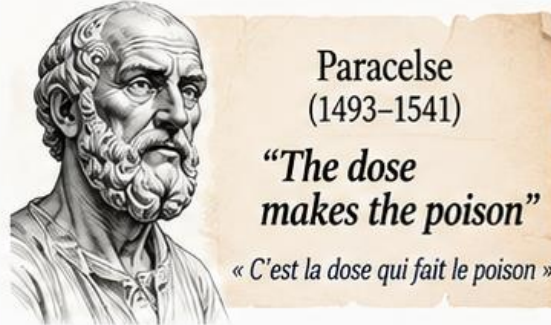
1. OBSERVATIONS EMPIRIQUES (Antiquité – Moyen Âge)



- Observation des effets toxiques des poisons dans la vie quotidienne (plantes, métaux, venins...).
- Connaissances basées sur l'expérience et la tradition.
- Pas de méthode systématique ni de quantification.

Approche essentiellement descriptive

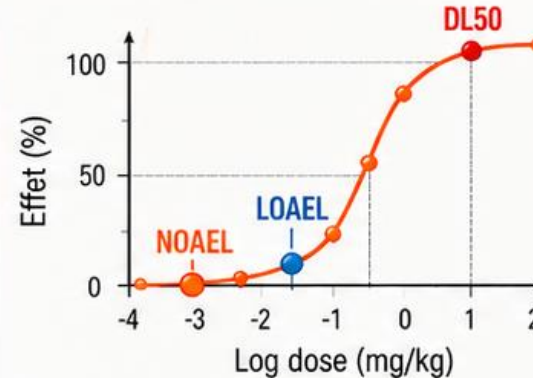
2. PARADIGME CLASSIQUE (XVI^e – XX^e siècle)



- Introduction du concept de dose et de relation dose–effet.
- Développement des expériences animales et des premiers essais systématiques.
- Identification des signes, des lésions et des doses toxiques (DL50).
- Début de la quantification de la toxicité.

Approche descriptive et expérimentale basée sur la dose

3. APPROCHE QUANTITATIVE (XX^e siècle)



- Relation dose–réponse.
- Concepts clés : NOAEL, LOAEL, DL50.
- Développement de méthodes standardisées (guidelines OCDE).
- Approche plus rigoureuse et quantitative.

Approche quantitative orientée sur la relation dose–effet

4. TOXICOLOGIE MODERNE (Aujourd'hui)



- Compréhension des **mécanismes** d'action (niveau moléculaire, cellulaire, organique).
- Utilisation d'outils avancés (*in vitro*, *in silico*, omiques, épidémiologie).
- Évaluation et gestion des risques intégrant plusieurs disciplines.
- Approche intégrée : santé humaine, animale et environnementale (*One Health*).

Approche mécanistique, intégrée et orientée vers la prévention

DU DESCRIPTIF ...



... À LA QUANTIFICATION ...



... PUIS À LA PRÉVENTION



3 ÉVÉNEMENTS CLÉS QUI ONT FAIT ÉVOLUER LA TOXICOLOGIE

Des catastrophes sanitaires qui ont révélé la nécessité d'une approche scientifique, réglementaire et préventive

1

THALIDOMIDE

Années 1960 (Tératogénèse inattendue)



- Médicament utilisé comme sédatif et anti-nauséeux chez la femme enceinte.
- Des milliers de **malformations congénitales** (phocomélie) chez les nouveau-nés.
- Les tests précliniques classiques n'avaient pas détecté ce risque.



Impact sur la toxicologie

- Prise en compte des effets sur le développement.
- Renforcement des essais de sécurité avant mise sur le marché.
- Mise en place de réglementations strictes (ex. : essais sur la reproduction, phases cliniques).

2

SEVESO

1976 (Dioxine, risque industriel)



- Libération accidentelle de **dioxine** (TCDD) dans une usine chimique en Italie.
- Contamination de l'environnement (sols, aliments) et exposition des populations.
- Mise en évidence des effets toxiques à **faibles doses** et sur le **long terme** (cancer, troubles immunitaires, reproduction...).



Impact sur la toxicologie

- Reconnaissance des effets à faibles doses et des effets chroniques.
- Développement de l'évaluation du risque environnemental.
- Mise en place de réglementations internationales (ex. : Directive Seveso).

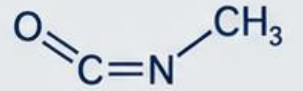
3

BHOPAL

1984 (Exposition massive à l'isocyanate de méthyle)



Isocyanate de méthyle (MIC)



- Fuite massive de gaz toxique (isocyanate de méthyle) dans une usine chimique en Inde.
- Des milliers de décès et des effets sanitaires à long terme (respiratoires, oculaires, neurologiques...).
- Exposition d'une grande population et mise en évidence des effets des expositions **aiguës massives**.



Impact sur la toxicologie

- Renforcement de la gestion des risques industriels.
- Développement de la toxicologie en situation d'urgence.
- Mise en place de normes internationales de sécurité et de plans de prévention (gestion des accidents majeurs).



De cas réels dramatiques...



... à une toxicologie moderne ...



... pour mieux évaluer,
prévenir et protéger.

INTRODUCTION À L'ÉVALUATION DES RISQUES TOXICOLOGIQUES (ERT)

De la molécule à la décision de santé publique

QU'EST-CE QUE L'ERT ?

L'évaluation des risques toxicologiques (ERT) est un cadre scientifique et structuré qui permet d'estimer la **probabilité et la gravité** des **effets néfastes** d'un agent sur la santé humaine, animale et l'environnement, afin d'éclairer la **prise de décision** et de mettre en place des mesures de **prévention** et de **gestion**.

POSITIONNEMENT DE L'ERT



OBJECTIFS DE L'ERT

- Identifier et caractériser les dangers
- Estimer l'exposition et le risque
- Éclairer la prise de décision (réglementation, gestion)
- Prévenir et protéger la santé humaine, animale et l'environnement

UN OUTIL AU SERVICE DE LA SANTÉ PUBLIQUE



PRODUITS CHIMIQUES
médicaments, pesticides,
additifs, cosmétiques...



POLLUTIONS ENVIRONNEMENTALES
air, eau, sol, déchets...



CONTAMINANTS ALIMENTAIRES
métaux lourds, mycotoxines,
perturbateurs endocriniens...



MILIEU PROFESSIONNEL
expositions occupatonelles
(métaux, solvants, poussières...)



PRODUITS DE CONSOMMATION
usage quotidien

POUR QUI ?

- Autorités réglementaires
(et agences d'évaluation)
- Industries
(développement et mise sur le marché)
- Épidémiologistes, cliniciens,
décideurs de santé publique
- Société et environnement



IDÉE CLÉ

L'ERT transforme les **données toxicologiques** en **informations utiles** pour **protéger** la santé d'aujourd'hui et des générations futures.

Le Paradigme Fondamental : L'Équation du Risque



1. DANGER

Propriété intrinsèque de l'agent

- Capacité d'un agent à provoquer un effet nocif sur un organisme vivant, **indépendamment de l'exposition**.
- Dépend de ses caractéristiques physico-chimiques et de ses mécanismes d'action.
- Évalué à partir d'indicateurs toxicologiques (ex : toxicité aiguë/chronique, cancérogénicité, reprotoxicité, neurotoxicité, etc.).

Le danger existe même en l'absence de tout contact avec l'organisme.



2. EXPOSITION

Paramètre circonstanciel

- Contact réel entre l'agent et l'organisme.
- Caractérisée par :
 - la dose (quantité reçue),
 - la durée (aiguë, subchronique, chronique),
 - la fréquence,
 - la voie d'exposition (orale, inhalatoire, cutanée),
 - la population exposée (âge, état physiologique, groupes vulnérables),
 - le milieu d'exposition (domicile, travail, environnement).

Sans exposition, même un agent très dangereux ne représente pas de risque.



3. RISQUE

Probabilité de survenue d'un effet nocif

- Probabilité qu'un effet nocif survienne dans des conditions d'exposition données.
- Dépend à la fois du danger et du niveau d'exposition.
- Prend en compte la gravité de l'effet et la sensibilité des populations.
- Peut être estimé par une approche qualitative ou quantitative.

Un agent peut être dangereux mais ne pas représenter un risque significatif si l'exposition est absente ou suffisamment faible.

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

Le risque est une fonction du danger et de l'exposition, il n'est pas simplement leur multiplication.

EXEMPLES CONCRETS

A. Serpent venimeux en cage



Danger

Élevé

Venin très toxique (neurotoxique, hémotoxique)

Exposition

Nulle

Aucun contact

Risque

Quasi nul

Le serpent est dangereux mais l'exposition est absente.

B. Même serpent manipulé



Danger

Élevé

Venin très toxique

Exposition

Présente

Contact (morsure)

Risque

Élevé

Probabilité réelle d'effets graves (voire mortels).

C. Produit chimique toxique : Chlorpyrifos (pesticide)



Danger

Élevé

Neurotoxique (inhibition de l'acétylcholinestérase)

Exposition

Présente (variable)

Inhalation lors d'une pulvérisation, contact cutané, ingestion de résidus alimentaires.

Risque

Moderé à élevé

Dépend de la dose, de la durée, du port de protection et de la population (ex. : enfants plus sensibles).



IDÉE CLÉ

Un même agent peut être **très dangereux**, mais le **risque** dépend des **conditions réelles d'exposition**.
L'ERT permet d'intégrer ces deux dimensions pour estimer la probabilité et la gravité d'un effet nocif et guider la décision.

Du toxique à l'effet : Toxicocinétique & Mécanisme d'action

Un agent chimique doit d'abord atteindre sa cible dans l'organisme (toxicocinétique), puis interagir avec des cibles moléculaires et perturber des processus biologiques (toxicodynamie) pour provoquer un effet toxique.

1 La toxicocinétique : ADME

Que devient le toxique dans l'organisme ?

La toxicocinétique décrit le devenir d'un agent chimique dans l'organisme, depuis son entrée jusqu'à son élimination. Elle détermine la dose interne et la durée d'exposition des tissus cibles.

A Absorption (Entrée)

- Passage dans l'organisme selon la voie d'exposition.
- Voies : orale, inhalation, cutanée, parentérale.



M Métabolisme (Transformation)

- Biotransformation principalement au niveau du foie (enzymes CYP450).
- Formation de métabolites parfois plus ou moins toxiques.



D Distribution (Voyage)

- Transport dans le sang vers les différents organes.
- Distribution selon la lipophilie, la liaison aux protéines plasmatiques...



E Excrétion (Sortie)

- Élimination des substances et des métabolites.
- Voies : urinaire (reins), biliaire (féces), respiratoire (air expiré), cutanée (sueur, sébum), lait maternel...



2 Le mécanisme d'action : la chaîne AOP

Comment provoque-t-il un effet toxique ?

Les **Adverse Outcome Pathways (AOP)** décrivent, de manière structurée, la succession d'événements biologiques reliant une interaction moléculaire initiale à un effet néfaste pour la santé.



1. Interaction moléculaire initiale (MIE)

- Liaison du toxique à une cible moléculaire (ex. récepteur, enzyme, canal ionique...).
- Événement mesurable, spécifique.

Niveau moléculaire



2. Événements clés (KE)

- Perturbations cellulaires précoces (ex. stress oxydant, dysfonction mitochondriale, altération de la signalisation...).
- Succession d'événements mesurables et reliés entre eux.

Niveau cellulaire



3. Perturbation tissulaire/ d'organe

- Altérations fonctionnelles et structurales des tissus et organes.
- Exemples : inflammation, stéatose hépatique, néphrotoxicité, neurotoxicité...

Niveau tissulaire/ organe



4. Effet néfaste final (AO)

- Effet toxique observé au niveau de l'organisme.
- Exemples : cancer, toxicité pour la reproduction, troubles neurologiques, effets sur le développement...

Niveau organisme



IDÉE CLÉ

La toxicocinétique détermine la **dose qui atteint la cible** dans l'organisme, et le mécanisme d'action (AOP) explique **comment cette dose conduit à l'effet toxique**.

Le Cadre Conceptuel NRC (1983) : La Séparation des Sphères

Le National Research Council (NRC) des États-Unis a proposé en 1983 (Red Book) un cadre structuré et standardisé pour l'évaluation des risques toxicologiques, en distinguant clairement l'évaluation scientifique du risque et sa gestion.

ÉVALUATION DU RISQUE (Sphère Scientifique)

Démarche scientifique basée sur les preuves, objective, transparente et itérative.

-  **Identification du danger**
 - Déterminer si l'agent est capable de provoquer un effet nocif.
 - Identifier les effets critiques et les mécanismes d'action.
-  **Caractérisation du danger**
 - Décrire la relation dose-effet.
 - Déterminer des valeurs de référence (ex. NOAEL, LOAEL, BMD...).
 - Caractériser la nature et la sévérité des effets.
-  **Évaluation de l'exposition**
 - Identifier les sources et les voies d'exposition.
 - Estimer la dose/intensité, la durée et la fréquence.
 - Caractériser les populations exposées (générale, sensibles...).
-  **Caractérisation du risque**
 - Intégrer les informations sur le danger et l'exposition.
 - Estimer la probabilité et la gravité des effets pour les populations exposées.
 - Décrire les incertitudes.

Objectif : fournir une estimation scientifique du risque
(*in vivo*, *in vitro*, *in silico*), de manière transparente et reproductible.

Le Mur de l'Objectivité
(Frontière Scientifique / Décisionnelle)

GESTION DU RISQUE (Sphère Décisionnelle)

Utilise les résultats de l'évaluation du risque avec d'autres considérations pour décider des mesures à mettre en œuvre.

5 Gestion et communication



Prise en compte des **résultats de l'évaluation du risque** et d'autres facteurs (techniques, économiques, sociaux, éthiques, politiques...).



Choix et mise en œuvre des mesures de gestion
(ex. réglementation, limites d'exposition, interdictions, mesures de réduction).



Communication des risques aux parties prenantes
(public, professionnels de santé, décideurs...).



Prise en compte de l'acceptabilité sociale
et des contraintes socio-économiques.

Décisions basées sur un équilibre entre



Protection
de la santé



Faisabilité
économique



Acceptabilité
sociale



Contraintes
environnementales



IDÉE CLÉ

Le NRC (1983) distingue clairement **l'évaluation scientifique du risque (4 étapes)** de **sa gestion**.

Cette séparation garantit l'objectivité et la transparence de l'évaluation, tout en permettant une prise de décision intégrant des considérations plus larges.

Étape 1 : IDENTIFICATION DU DANGER

L'identification du danger vise à déterminer **quels effets nocifs une substance peut provoquer** sur la santé humaine, animale et sur l'environnement, à partir de toutes les données disponibles.

1

Collecte et analyse des preuves

Rechercher toutes les données disponibles



Données humaines

- Études épidémiologiques
- Cas cliniques, registres



Données *in vivo*

- Études chez l'animal
- Toxicité générale et spécifique



Données *in vitro*

- Études cellulaires et mécanistiques
- Tests de génotoxicité, cytotoxicité...



Données *in silico*

- Modélisation (QSAR)
- Approche par épidémiologie moléculaire,
- Lecture croisée avec substances similaires

2

Identification des effets toxiques

Déterminer quels effets la substance peut provoquer



Neurotoxicité

- Troubles neurologiques
- Comportement
- Développement



Hépatotoxicité

- Atteintes hépatiques
- Stress oxydatif
- Perturbation métabolique



Néphrotoxicité

- Atteintes rénales
- Altération de la filtration
- Tubulotoxicité



Immunotoxicité

- Modification de la réponse immunitaire
- Allergie, inflammation



Cancérogénicité

- Initiation, promotion
- Prolifération cellulaire
- Tumeurs



Génotoxicité

- Lésions de l'ADN
- Mutagenicité
- Instabilité génétique



Toxicité de la reproduction et du développement

- Fertilité
- Effets sur l'embryon et le fœtus
- Perturbations endocriniennes



Perturbations endocriniennes

- Déséquilibre hormonal
- Récepteurs hormonaux
- Effets sur la croissance et le développement

3

Sélection de l'effet critique

Identifier l'effet adverse pertinent



Quel effet est retenu ?

Parmi tous les effets observés, on identifie l'effet adverse le **plus sensible, pertinent et de gravité suffisante**, qui sera utilisé pour la suite de l'évaluation du risque.



Critères de choix

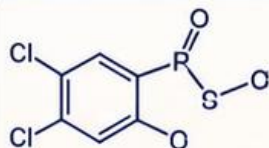
- Pertinence pour la santé humaine
- Sensibilité (plus faible dose)
- Gravité de l'effet
- Cohérence entre les différentes sources de données
- Qualité et pertinence des études



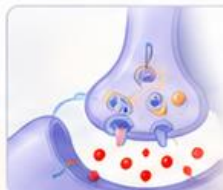
Cet **effet critique** servira ensuite à dériver le **Point de Départ (PoD)** (NOAEL, BMDL, etc.) et la Valeur de Référence (VTR).

EXEMPLE

Chlorpyrifos (insecticide organophosphoré)



Chlorpyrifos
(insecticide organophosphoré)



Mécanisme d'action

- Inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE)
- Accumulation d'acétylcholine dans la fente synaptique



Effets toxiques identifiés

- **Neurotoxicité**
- Troubles du développement
- Effets comportementaux
- Effets sur la reproduction



Effet critique retenu

Neurotoxicité
(inhibition de l'AChE)



IDÉE CLÉ

L'identification du danger répond à la question : **“Quels effets cette substance peut-elle provoquer ?”**



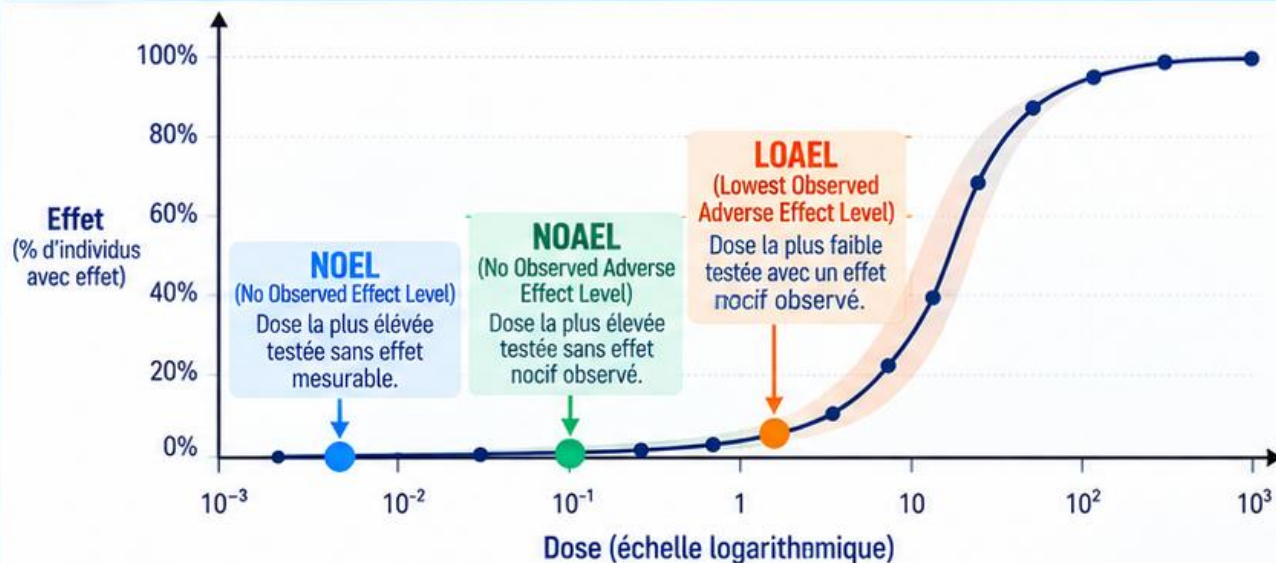
Étape 2 : Caractérisation du danger
(relation dose-réponse et PoD)

Étape 2 : CARACTÉRISATION DU DANGER

La caractérisation du danger consiste à décrire et quantifier la **relation dose-réponse** entre l'exposition à une substance et l'apparition d'un effet nocif, afin de définir un **Point de Départ (PoD)** et une **Valeur de Référence (VTR)**.

1 Détermination de la relation dose-réponse

Comment l'effet varie-t-il avec la dose ?



2 Choix du Point de Départ (PoD)

Valeur toxique retenue pour la construction des VTR.

Approche classique

Basée sur les doses testées

NOEL

Highest tested dose without an observed effect.
Dose testée sans aucun effet mesurable.

NOAEL

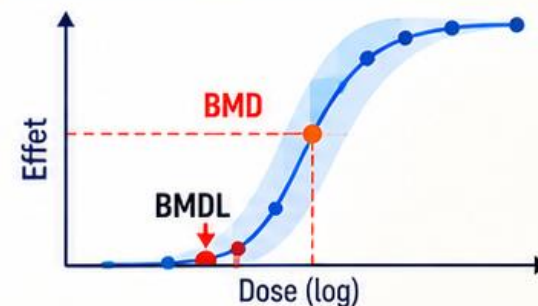
Highest tested dose without an observed adverse effect.
Dose testée sans effet nocif observé.

LOAEL

Lowest tested dose with an observed adverse effect.
Dose la plus faible testée avec un effet nocif observé.

Approche par modélisation

Utilise toute la courbe dose-réponse



BMD : dose correspondant à un niveau d'effet prédéfini (ex. 5 ou 10 %).

BMDL : borne inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD (valeur plus protectrice).

3 Construction des Valeurs de Référence (VTR)

À partir du PoD et de facteurs d'incertitude (UF).

PoD
(NOAEL ou BMDL)



Facteurs d'incertitude (UF)

- Variabilité inter-espèces
- Variabilité intra-espèces
- Durée d'exposition
- Base de données, etc.



VTR

(DJA, DJT, RfD...)

Dose sans effet nocif attendue pour une population donnée.

4 Type d'effet toxique et VTR associée

La nature de l'effet détermine l'approche utilisée.

Effets à seuil

(non cancérogènes en général)

- PoD : NOAEL ou BMDL
- VTR : DJA, DJT, RfD, RfC...
- Principe : en dessous de la VTR, aucun effet nocif mesurable n'est attendu.

Effets sans seuil

(cancérogènes génotoxiques en général)

- Modélisation de la dose-réponse
- PoD : Pente de la relation dose-réponse
- VTR : ERU (Excès de Risque Unitaire)
- Principe : estimation d'un risque, même aux faibles doses.



IDÉE CLÉ

La caractérisation du danger répond à la question :

« À partir de quelle dose et avec quelle intensité la substance provoque-t-elle un effet nocif ? »

La Bifurcation Méthodologique : À Seuil vs. Sans Seuil

Selon la nature de l'effet et le mécanisme d'action, deux approches sont utilisées pour modéliser la relation dose-réponse et dériver les valeurs de référence en évaluation du risque.

Effets à Seuil

(Effets non cancérogènes, généralement systémiques)

1 Principe

- L'organisme possède des mécanismes de réparation, de détoxification et d'adaptation.
- En dessous d'une certaine dose (**seuil**), **aucun effet nocif mesurable** n'est attendu selon le modèle retenu.

2 Exemples d'effets



Hépatotoxicité non cancérogène



Néphrotoxicité

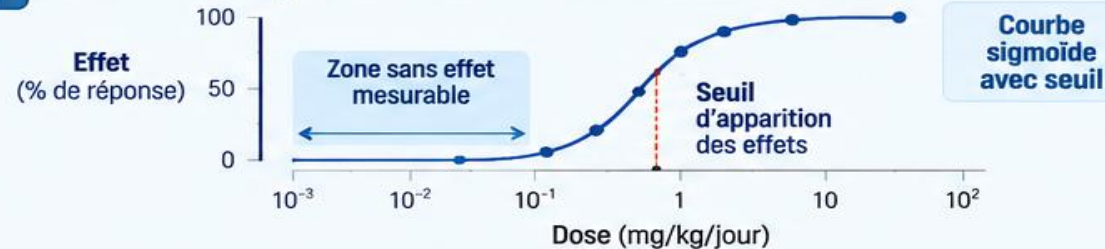


Neurotoxicité



Toxicité sur la reproduction

3 Courbe dose-réponse



4 Métriques expérimentales

NOAEL : plus haute dose sans effet nocif observé
LOAEL : plus basse dose avec effet nocif observé
BMD/BMDL : dose correspondant à un effet défini (méthode plus robuste)

5 Valeurs de référence (VTR)

NOAEL / BMDL

Application de facteurs d'incertitude (UF)

DJA, DJT, RfD ...

(dose considérée protectrice)

Effet à seuil



Déterminer une dose considérée **protectrice** pour la population.
(VTR : DJA, DJT, RfD...)

Effets Sans Seuil

(Effets génotoxiques / cancérogènes, généralement stochastiques)

1 Principe

- Une seule lésion de l'ADN non réparée peut initier la cancérogenèse.
- On suppose qu'il n'existe **pas de dose totalement sans risque**.
- Par prudence, la relation dose-réponse est **extrapolée vers les faibles doses** selon un modèle (le plus souvent linéaire).

2 Exemples d'effets



Effets génotoxiques

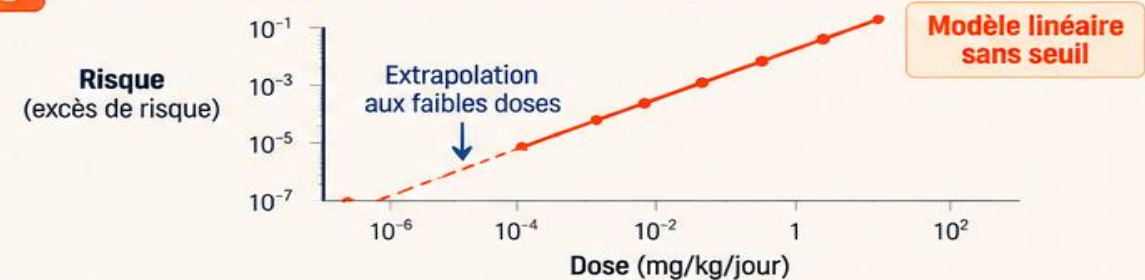


Cancérogénicité



Mutagénicité

3 Courbe dose-réponse



4 Métrique expérimentale

Pente de la relation dose-réponse
(issue d'études expérimentales ou épidémiologiques)

5 Valeur de référence

Pente (risque unitaire)



ERU

(Excès de Risque Unitaire)

(augmentation du risque par unité de dose)

Effet sans seuil



Estimer un niveau de risque associé à une exposition.
(ERU)



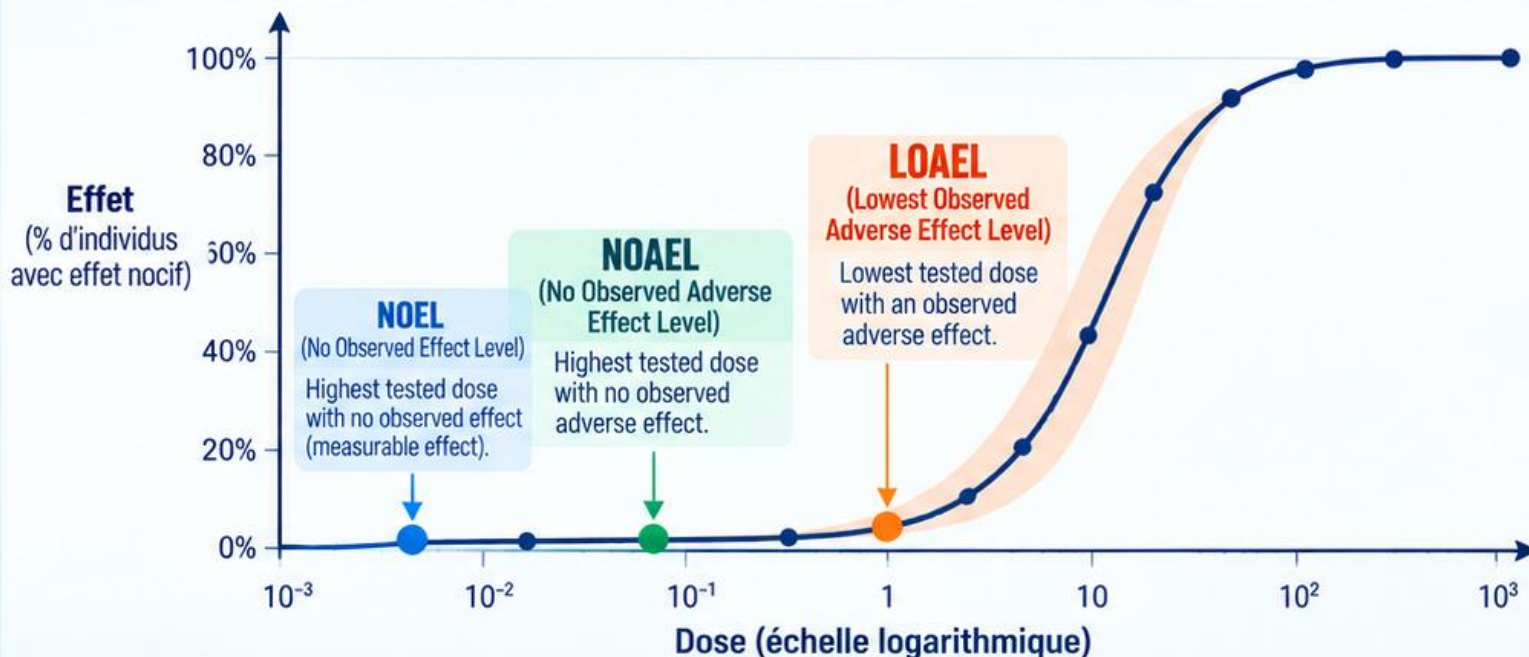
IDÉE CLÉ

Étape 2 : La Courbe Dose-Réponse et le Point de Départ (PoD)

La relation dose-réponse décrit comment la fréquence ou l'intensité d'un effet nocif augmente avec la dose d'exposition. Elle permet d'identifier un **Point de Départ (PoD)** utilisé pour dériver les valeurs de référence.

Courbe dose-réponse (effet à seuil)

(exemple d'un effet non cancérogène)



Définitions des points de départ (basés sur les doses testées)



NOEL

(No Observed Effect Level)

Highest tested dose with no observed effect (measurable effect).

Plus forte dose testée sans aucun effet (effet mesurable).



NOAEL

(No Observed Adverse Effect Level)

Highest tested dose with no observed adverse effect.

Plus forte dose testée sans effet nocif observé.



LOAEL

(Lowest Observed Adverse Effect Level)

Lowest tested dose with an observed adverse effect.

Plus faible dose testée avec un effet nocif observé.

Comment sont déterminés NOEL, NOAEL et LOAEL ?

1

Études expérimentales de toxicité

- Plusieurs groupes d'animaux exposés à différentes doses pendant une durée définie.
- Nombre limité de doses préétablies.



2

Observation des effets

- Comparaison avec le groupe contrôle (non exposé).
- Identification de la dose la plus élevée sans effet (NOEL/NOAEL) et de la plus faible dose avec effet (LOAEL).



3

Dépendance au design expérimental

- Les valeurs dépendent des doses testées (espacement, nombre de doses).
- Peuvent sous-estimer la dose réelle d'effet.
- Sensibilité à la variabilité biologique (intra- et inter-espèces).



Limites des approches NOEL/NOAEL/LOAEL



Reposent uniquement sur les doses testées (nombre limité de points).



Ne tiennent pas compte de toute la forme de la courbe dose-réponse.



Peuvent sous-estimer la dose réelle d'effet.



Nécessitent l'application de facteurs d'incertitude pour être extrapolées à l'humain (VTR : DJA, DJT, RfD...).

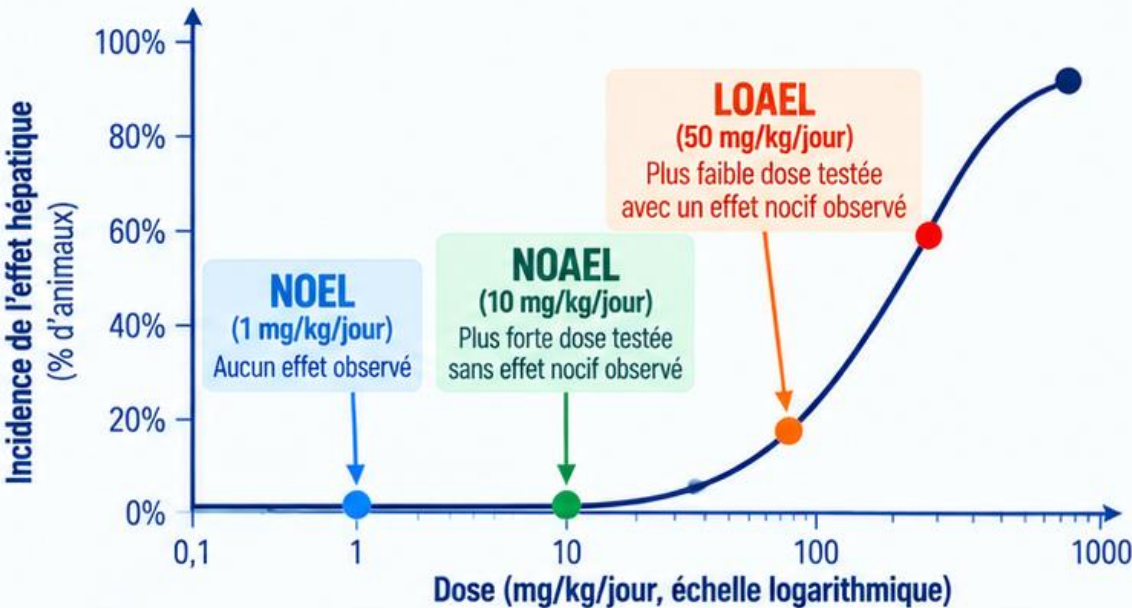
Exemple pour expliquer NOEL, NOAEL et LOAEL

Étude de toxicité subchronique d'un composé chez le rat pendant 90 jours – Effet sur le foie

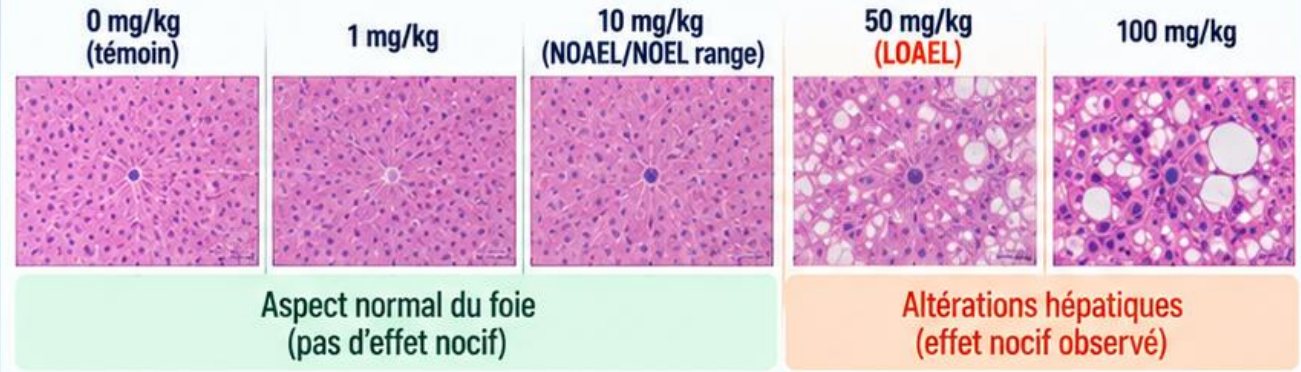
1. Données expérimentales (exemple)

Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux	Observations principales (foie)	Incidence de l'effet (%)	Conclusion
0 (témoin)	10	Aspect normal 	0%	Pas d'effet
1	10	Aspect normal 	0%	Pas d'effet
10	10	Aspect normal 	0%	Pas d'effet
50	10	Légères vacuolisations hépatocytaires 	20%	Effet nocif observé (léger)
100	10	Dégénérescence hépatocytaire 	60%	Effet nocif observé (modéré)
300	10	Nécrose hépatique 	90%	Effet nocif observé (sévère)

2. Courbe dose-réponse correspondante



3. Illustration histologique (exemple)



4. Détermination des points de départ



NOEL

(No Observed Effect Level)

1 mg/kg/jour

Plus forte dose testée **sans aucun effet observé** (tous les paramètres évalués).



NOAEL

(No Observed Adverse Effect Level)

10 mg/kg/jour

Plus forte dose testée **sans effet nocif observé** (pas d'altération histologique du foie).



LOAEL

(Lowest Observed Adverse Effect Level)

50 mg/kg/jour

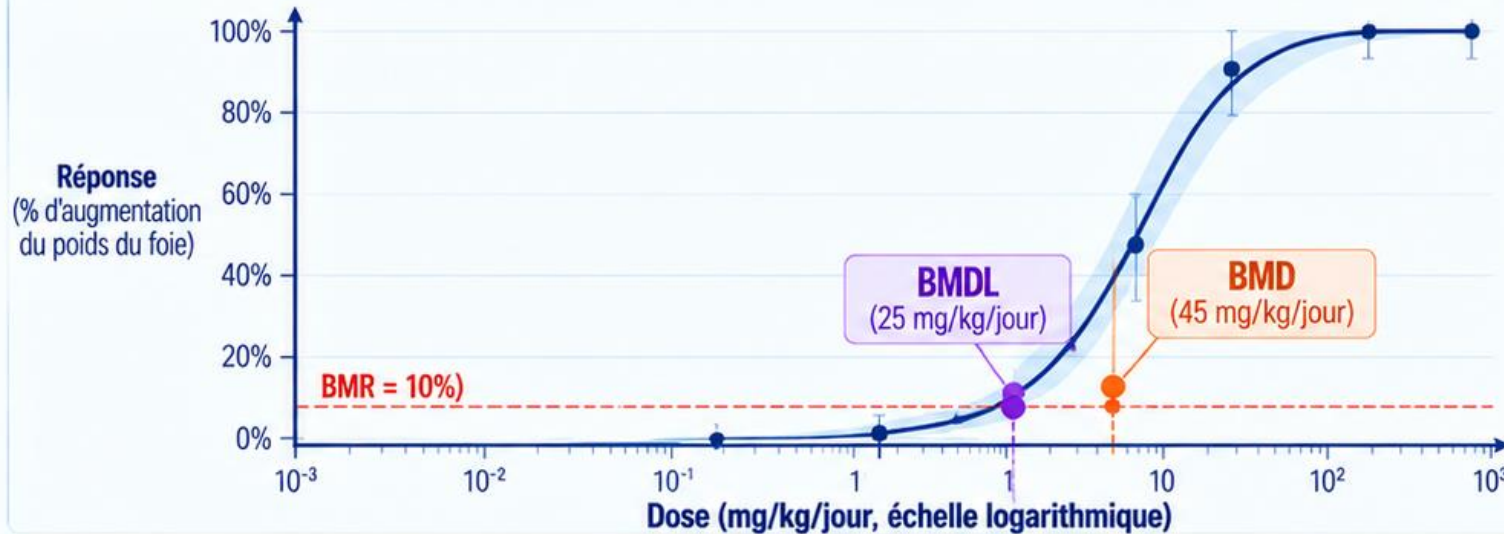
Plus faible dose testée **avec un effet nocif observé** (légères altérations hépatiques).

Approche par modélisation : la BMD et la BMDL

La BMD est une dose estimée à partir du modèle dose-réponse correspondant à un niveau de réponse prédéfini (BMR).
La BMDL est la borne inférieure de confiance de la BMD et est généralement utilisée comme **Point de Départ (PoD)**.

Courbe dose-réponse et estimation de la BMD/BMDL

(exemple : augmentation du poids du foie chez le rat)



Définitions (termes exacts en anglais)

BMR
(Benchmark Response)

Niveau de réponse prédéfini
(ex : 10 % d'augmentation du poids du foie par rapport au témoin).

BMD
(Benchmark Dose)

Dose estimée par modélisation correspondant au BMR.
Ici : **45 mg/kg/jour**.

BMDL
(Benchmark Dose Lower Confidence Limit)

Borne inférieure de confiance de la BMD (généralement 95 %).
Ici : **25 mg/kg/jour**.
Utilisée comme **Point de Départ (PoD)** pour être plus protectrice.

Exemple : données expérimentales et modélisation (rat, 90 jours)

Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux	Réponse (augmentation du poids du foie, %) (moyenne ± ET)
0 (témoin)	10	0 ± 2
1	10	2 ± 2
3	10	4 ± 3
10	10	8 ± 4
30	10	18 ± 5
100	10	52 ± 8
300	10	95 ± 10

Résultats du modèle

Modèle utilisé	Modèle Hill (exemple)
BMR	10 % d'augmentation du poids du foie
BMD	45 mg/kg/jour
BMDL (95 %)	25 mg/kg/jour

Interprétation

Une augmentation statistiquement significative de 10 % du poids du foie est estimée pour une dose de 45 mg/kg/jour (BMD), avec une borne inférieure de confiance de 25 mg/kg/jour (BMDL).

Messages clés

- ✓ La **BMD** est estimée à partir de toute la courbe dose-réponse, et non uniquement des doses testées.
- ✓ La **BMDL** est plus **conservative** et souvent retenue comme Point de Départ (PoD) pour la dérivation des valeurs de référence (VTR).
- ✓ L'utilisation de la **BMD/BMDL** réduit la dépendance au choix **arbitraire** des doses testées.
- ✓ La **BMD/BMDL** fournit une estimation plus robuste et scientifiquement justifiée que le NOAEL/LOAEL.

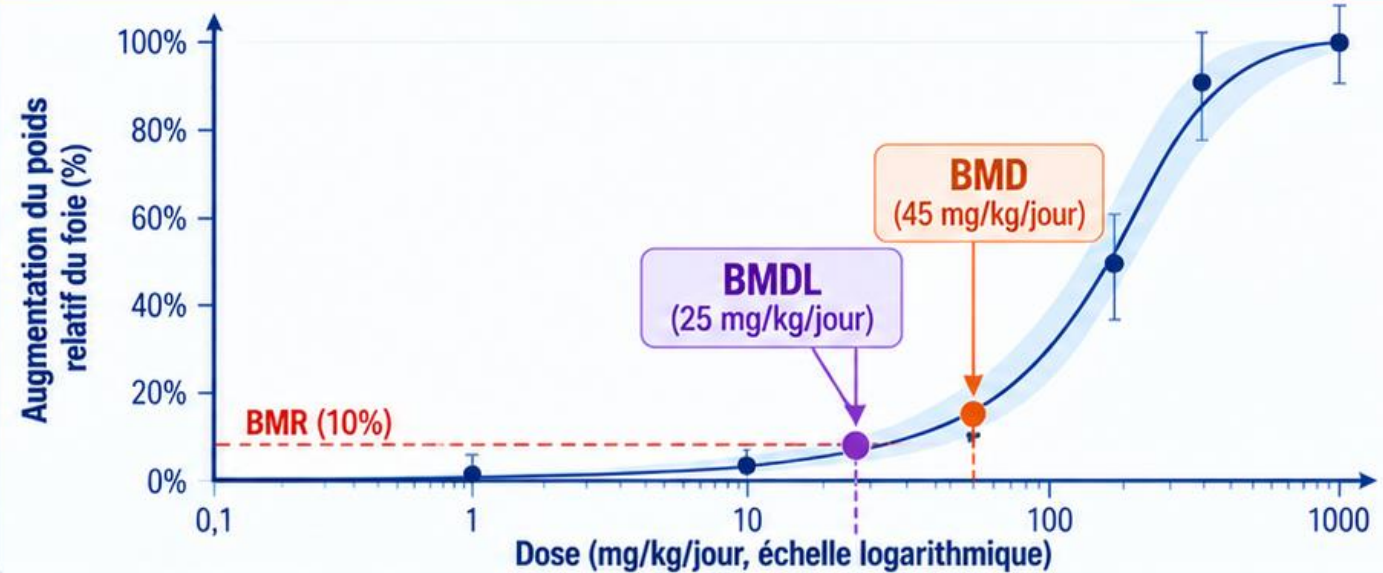
Exemple pour expliquer **BMD** et **BMDL**

Étude de toxicité subchronique d'un composé chez le rat pendant 90 jours – Effet sur le foie (augmentation du poids hépatique)

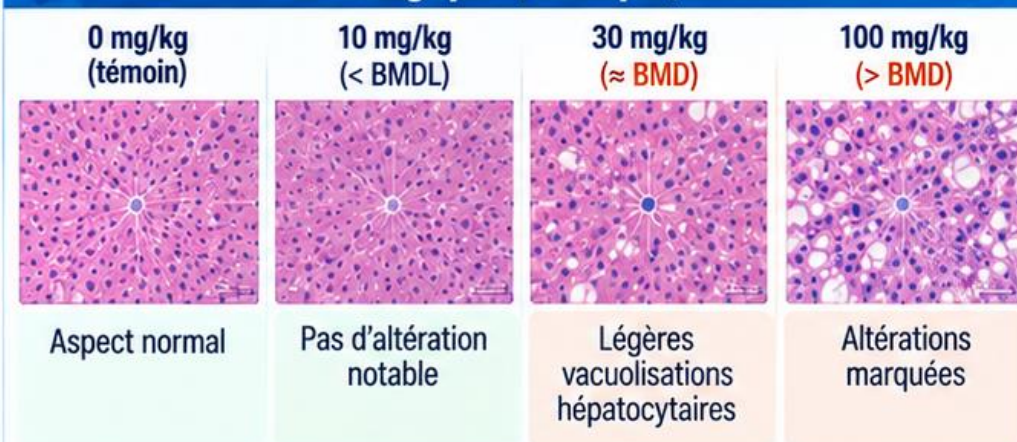
1. Données expérimentales (exemple)

Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux	Réponse (poids relatif du foie) (moyenne ± ET)	Augmentation (%)
0 (témoin)	10	3,2 ± 0,2	0%
1	10	3,3 ± 0,2	+3%
10	10	3,6 ± 0,3	+12%
30	10	3,9 ± 0,3	+22%
100	10	4,5 ± 0,4	+42%
300	10	5,1 ± 0,5	+59%

2. Modélisation de la courbe dose-réponse et détermination de la BMD/BMDL



3. Illustration histologique (exemple)



4. Détermination de la BMD et de la BMDL

- BMR** (Benchmark Response)
Niveau de réponse prédéfini (ex : 10 % d'augmentation du poids du foie par rapport au témoin).
- BMD** (Benchmark Dose)
Dose estimée par modélisation correspondant au BMR.
Ici : **45 mg/kg/jour**.
- BMDL** (Benchmark Dose Lower Confidence Limit)
Borne inférieure de confiance de la BMD (généralement 95 %).
Ici : **25 mg/kg/jour**.
Utilisée comme Point de Départ (PoD) pour être plus protectrice.

Messages clés

- ✓ La **BMD** est obtenue en utilisant toute la courbe dose-réponse.
- ✓ La **BMDL** est la **borne inférieure de confiance** de la BMD et est généralement retenue comme **Point de Départ (PoD)**.
- ✓ La **BMD/BMDL** sont moins **dépendantes** du choix des doses testées que le NOAEL/LOAEL et fournissent une estimation plus robuste et scientifiquement justifiée.

Des données expérimentales à la VTR

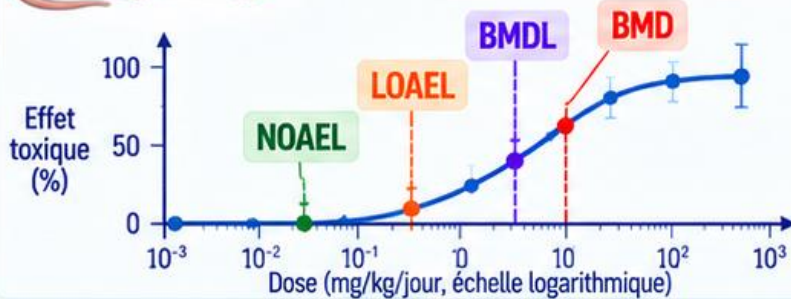
Les valeurs telles que le NOAEL, le LOAEL, la BMD et la BMDL sont des **données expérimentales** issues d'études de toxicité chez l'animal. Elles **ne représentent pas la "vraie" dose** à utiliser chez l'être humain, mais elles servent de **point de départ** pour calculer une **Valeur Toxicologique de Référence (VTR)**.

1. D'où viennent ces données ?

Études de toxicité chez l'animal
(exposition à plusieurs doses)



- ✓ Plusieurs doses testées
- ✓ Observation des effets toxiques
- ✓ Construction d'une courbe dose-réponse



2. Ce que représentent ces valeurs ?

NOAEL

(No Observed Adverse Effect Level)

Dose la plus élevée testée sans effet nocif observé.

LOAEL

(Lowest Observed Adverse Effect Level)

Dose la plus faible testée avec un effet nocif observé.

BMD

(Benchmark Dose)

Dose estimée par modélisation correspondant à un niveau de réponse prédéfini (BMR).

BMDL

(Benchmark Dose Lower Confidence Limit)

Borne inférieure de confiance de la BMD (généralement 95 %). Souvent utilisée comme **point de départ** pour la dérivation des VTR.

3. Pourquoi ces valeurs ne sont pas les doses à utiliser directement chez l'humain ?

- ✗ Elles sont obtenues chez l'animal et ne tiennent pas compte des différences avec l'être humain.
- ✗ Elles dépendent du design expérimental (doses testées, nombre d'animaux, durée...).
- ✗ Elles comportent une incertitude statistique et biologique.
- ✗ Un même composé peut donner des valeurs différentes selon l'étude et l'espèce.

Ces valeurs sont donc des **points de départ scientifiques** qui vont être ajustés en appliquant des **facteurs d'incertitude** pour obtenir une valeur utilisable et protectrice chez l'être humain : la **Valeur Toxicologique de Référence (VTR)**.

4. Comment passe-t-on de ces données à une VTR ?

Données expérimentales
chez l'animal

NOAEL

LOAEL

BMD

BMDL

Application des facteurs d'incertitude (FI)



Variabilité inter-espèces
(animal → humain)

Variabilité interindividuelle
au sein de l'espèce humaine

Durée d'étude (subchronique → chronique)

Sévérité de l'effet

Autres incertitudes
(base de données limitée...)

VTR
(Valeur Toxicologique de Référence)

Valeur dérivée du NOAEL, LOAEL, BMD ou BMDL en appliquant des facteurs d'incertitude. Elle représente une dose d'exposition considérée comme sans risque appréciable pour la santé humaine (ou un niveau de risque acceptable).

5. Utilisation de la VTR



Comparaison avec l'exposition réelle
(dans l'environnement, l'alimentation, au travail...).



Évaluation du risque
et prise de décision
en gestion des risques.

Étape 2 : L'Architecture Mathématique de la VTR

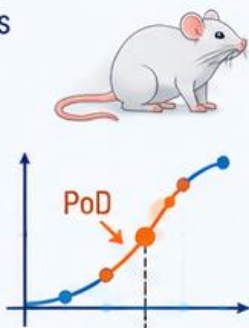
La VTR est dérivée d'un **Point de Départ (PoD)** (NOAEL, BMDL...) en appliquant des **facteurs d'incertitude (FI)** qui tiennent compte de la **variabilité entre espèces**, de la variabilité interindividuelle humaine, et d'autres sources d'incertitude (**durée, sévérité...**).

1. Choix du Point de Départ (PoD)

Issue des études expérimentales chez l'animal.

Peut être :

- NOAEL
- BMDL
- ou un autre point de départ scientifiquement justifié.



2. Application des facteurs d'incertitude (FI)

Le PoD est divisé par plusieurs FI pour tenir compte des différentes sources de variabilité et d'incertitude et extrapoler de l'animal à l'humain.



Point de Départ (PoD) (NOAEL ou BMDL)

Dose sans effet observé ou dose de référence issue de la courbe dose-réponse



FI 1 = 10
Variabilité inter-espèces
(animal → humain)

- Prend en compte les différences de sensibilité entre l'animal et l'humain.



FI 2 = 10
Variabilité interindividuelle humaine

- Prend en compte les différences de sensibilité au sein de la population humaine (enfants, adultes, sujets sensibles...).



FI 3 et 4 (variables)
Durée d'étude / Sévérité de l'effet

- FI 3 : extrapolation subchronique → chronique (ex : 10).
- FI 4 : prise en compte de la sévérité de l'effet (ex : 3 ou 10).

Formule générale

$$\text{VTR} = \frac{\text{Point de Départ (PoD)}}{FI_1 \times FI_2 \times \dots \times FI_n}$$

Exemple numérique

PoD (NOAEL)	= 100 mg/kg/jour
FI 1 (inter-espèces)	= 10
FI 2 (interindividuelle)	= 10
FI 3 (durée d'étude)	= 10
FI 4 (sévérité)	= 3

$$\text{VTR (DJA)} = 100 / (10 \times 10 \times 10 \times 3) = 0,033 \text{ mg/kg/jour}$$



À retenir

- ✓ La VTR est basée sur un PoD (NOAEL, BMDL...).
- ✓ Elle est obtenue en divisant le PoD par des facteurs d'incertitude (FI).
- ✓ Les FI couvrent la variabilité inter-espèces, la variabilité humaine et d'autres incertitudes (durée, sévérité...).
- ✓ Elle intègre des marges de sécurité importantes et est utilisée pour l'évaluation des risques chez l'humain.

4. Types de VTR selon le mode d'action

VTR pour les effets à seuil

Il existe une dose en dessous de laquelle l'effet nocif n'est pas attendu.

Exemples de VTR :

- DJA (Dose Journalière Admissible)
- DJT (Dose Journalière Tolérable)
- RfD (Reference Dose)

VTR pour les effets sans seuil

Il n'existe pas de seuil d'effet. On estime un risque même aux faibles doses.

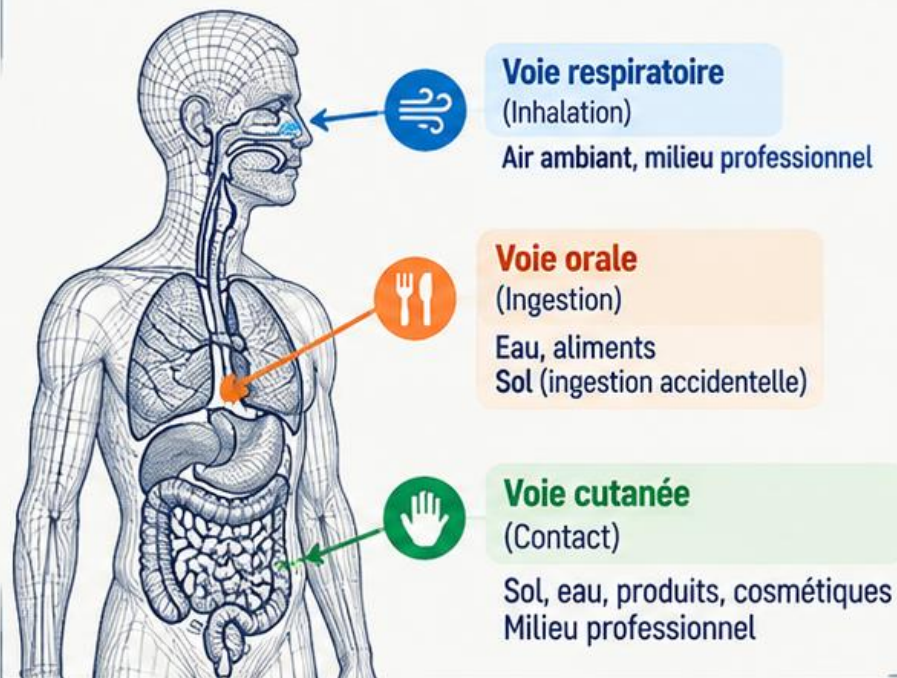
Exemple de VTR :

- ERU (Excès de Risque Unitaire)
Utilisée pour estimer un excès de risque cancérogène associé à l'exposition.

Étape 3 : La Modélisation de l'Exposition (Calcul de la DJE)

La Dose Journalière d'Exposition (DJE) correspond à la **quantité** de substance chimique à laquelle un individu est exposé **chaque jour**, par différentes voies et sources d'exposition, et qui sera ensuite **comparée à la VTR** pour l'évaluation du risque.

1. Sources et voies d'exposition



2. Formule générale de la DJE

$$DJE = \frac{C \times Q \times F \times D}{P_c \times T}$$

C : Concentration (dans le milieu)
Q : Quantité ingérée, inhalée ou en contact (ex : volume d'air, quantité d'aliment, surface cutanée)
F : Fréquence d'exposition (jours/an)
D : Durée d'exposition (années)
P_c : Poids corporel (kg)
T : Temps de moyennage (jours)

Signification des paramètres

C	Q	F	D
- Concentration de la substance dans le milieu d'exposition (air, eau, sol, aliment...) - Mesurée ou modélisée (mg/L, mg/m³, mg/kg...).	- Quantité de milieu ingérée, inhalée ou en contact - Dépend du scénario d'exposition et du comportement humain (alimentation, respiration, contact cutané...).	Nombre de jours d'exposition par an (ex : 365 jours/an, exposition professionnelle...).	Durée pendant laquelle l'exposition a lieu (ex : nombre d'années).

3. Méthodes d'acquisition des données d'exposition

1. Biométrie



- Dosage de la substance ou de ses métabolites dans le sang, l'urine, les cheveux...
- Permet d'estimer l'exposition interne. Utile pour valider les scénarios d'exposition.

2. Mesures environnementales



- Mesure des concentrations dans l'air, l'eau, les sols, les aliments...
- Campagnes de terrain ou données de surveillance.
- Permet d'estimer les concentrations (C).

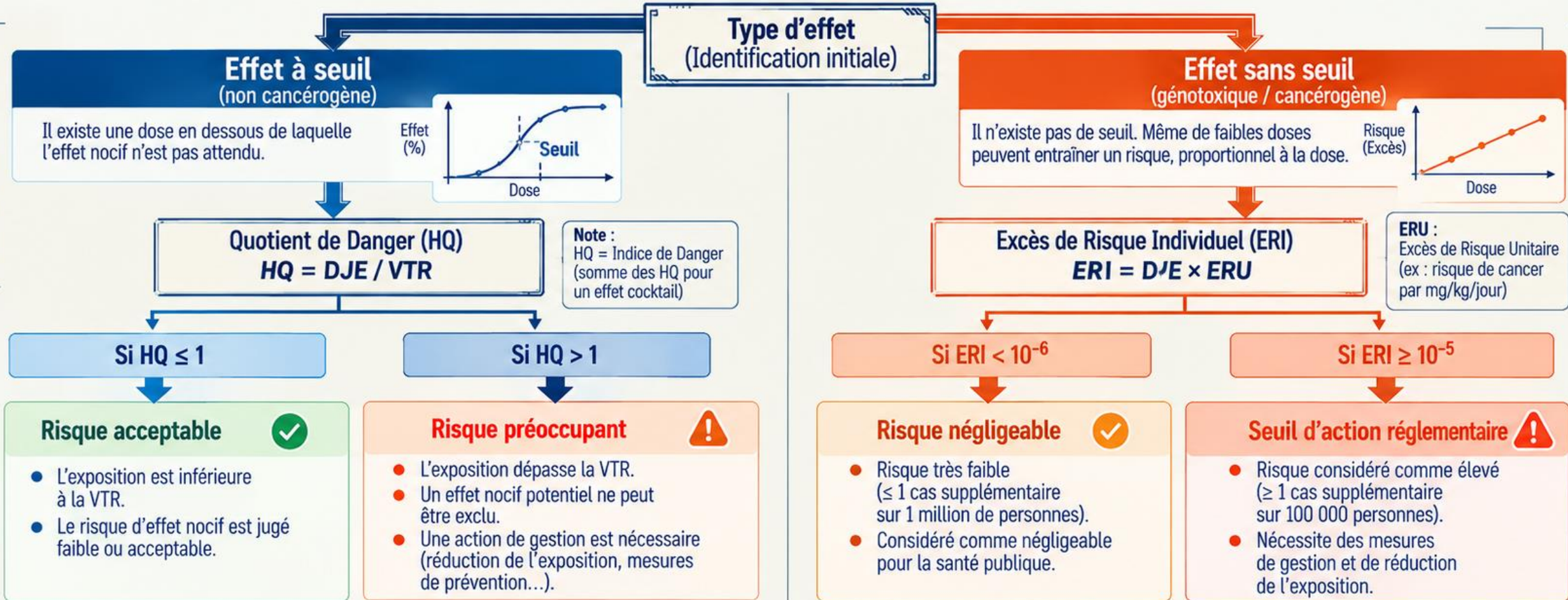
3. Modélisation in silico



- Modèles prédictifs (ex : PBPK).
- Estimation des concentrations internes et des doses d'exposition.
- Utile lorsque les données mesurées sont limitées.

Étape 4 : La Caractérisation du Risque (L'Algorithme de Décision)

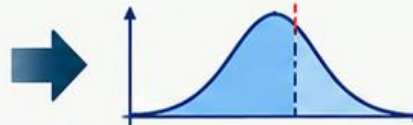
La caractérisation du risque consiste à comparer l'**exposition estimée (DJE)** à une **valeur toxicologique de référence (VTR)** pour déterminer si le **risque est acceptable** et si une action de **gestion est nécessaire**.



Prise en compte des incertitudes



L'analyse doit intégrer des simulations probabilistes (ex : Monte-Carlo) pour évaluer la variabilité des paramètres (exposition, VTR...).



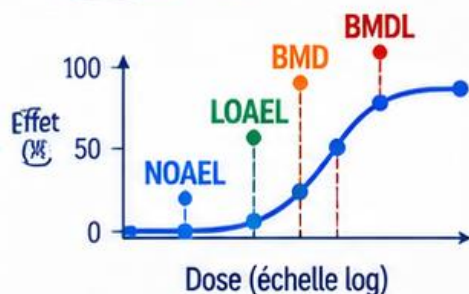
On obtient une distribution du **risque** (plutôt qu'une seule valeur)

Cette approche permet une évaluation plus **réaliste** de l'**incertitude** et aide à la **décision** en gestion des risques.

Vue d'ensemble : du PoD au risque

Les différentes étapes s'enchaînent pour passer des données expérimentales au risque et à la décision.

1 Données expérimentales (PoD : NOAEL, LOAEL, BMD, BMDL)



Données issues d'études de toxicité chez l'animal (utilisées comme point de départ).

2 Calcul de la VTR (DJA, DJT, RfD, ERU...)

$$VTR = \frac{PoD}{FI}$$

PoD
(NOAEL, BMDL...)

Facteurs d'incertitude
(FI)

- Inter-espèces
- Interindividuelle
- Durée d'exposition
- Sévérité de l'effet
- Autres incertitudes

Valeur toxicologique de référence protectrice pour l'être humain.

3 Modélisation de l'Exposition (Calcul de la DJE)

$$DJE = \frac{C \times Q \times F \times D}{Pc \times T}$$

- C** Concentration dans le milieu
- Q** Quantité ingérée/inhalée en contact
- F** Fréquence d'exposition
- D** Durée d'exposition
- Pc** Poids corporel
- T** Temps de moyennage

Estimation de la dose réellement reçue par l'être humain.

4 Caractérisation du Risque (Algorithmie de décision)

Effet à seuil
(non cancérogène)

$$HQ = DJE / VTR$$

HQ ≤ 1

Risque acceptable

HQ > 1

Risque préoccupant
(action requise)

Effet sans seuil
(génétoxique / cancérogène)

$$ERI = DJE \times ERU$$

ERI < 10⁻⁶

Risque négligeable

ERI ≥ 10⁻⁵

Seuil d'action réglementaire
(probabilité cancer)

Comparaison de la DJE à la VTR pour déterminer le niveau de risque et la nécessité d'une action de gestion.

5 Gestion du Risque (Décision et mesures)



Réduction de l'exposition
(substitution, limitation des usages...)



Mesures techniques et réglementaires
(valeurs limites, normes...)



Surveillance et suivi de l'exposition et des effets

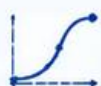


Information des parties prenantes
(public, professionnels...)

Mise en place d'actions pour maintenir ou réduire le risque à un niveau acceptable.

Plan des prochaines slides

1 Données expérimentales



- NOAEL, LOAEL
- BMD, BMDL

2 La VTR



- Qu'est-ce qu'une VTR ?
- Comment la calculer ?
(FI, exemples : DJA, RfD, ERU)

3 Modélisation de l'exposition



- Sources et voies d'exposition
- Paramètres de la DJE (C, Q, F, D, Pc, T)
- Méthodes d'acquisition des données

4 Caractérisation du risque



- Effet à seuil : HQ
- Effet sans seuil : ERI

5 Gestion du risque



- Mesures de gestion
- Valeurs réglementaires
- Surveillance et communication

De l'Évaluation à l'Action : Gestion et Communication du Risque

L'évaluation des risques (ERT) estime **scientifiquement le risque**.

La **gestion du risque** utilise cette estimation pour **décider quelles mesures mettre en place** afin de protéger la santé humaine et l'environnement.

1 Normes et Valeurs Limites

- Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) : DJA, DJT, RfD, ERU...
- Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)
- Limites Maximales de Résidus (LMR) dans les aliments
- Seuils de qualité de l'eau, de l'air et du sol
- Restrictions / interdictions d'usage



Fixer des niveaux d'exposition à respecter

2 Réduction de l'Exposition

- Substitution du produit dangereux (principe REACH)
- Réduction des quantités utilisées
- Procédés plus sûrs / confinement
- Ventilation / maîtrise des émissions
- Équipements de protection individuelle (EPI)
- Bonnes pratiques (stockage, transport, élimination)



Agir sur l'exposition pour diminuer le risque

3 Surveillance et Contrôle

- Mesures environnementales (air, eau, sols, aliments)
- Biomonitoring (sang, urine)
- Contrôles réglementaires (industrie, produits, alimentation)
- Traçabilité et respect des normes
- Réévaluation périodique des données



Vérifier que les mesures fonctionnent

4 Communication du Risque

- Informer sur la nature du risque, le niveau de risque et les mesures en place
- Publics concernés :
 - Travailleurs
 - Population générale
 - Professionnels de santé
 - Autorités et décideurs
- Communication claire, transparente et adaptée au public
- Gestion des situations d'urgence



Informers et sensibiliser pour favoriser l'adhésion et des comportements adaptés



RÉSULTAT DE L'ERT

Niveau de risque (acceptabilité, incertitudes)



DÉCISION

Choix des mesures de gestion



MISE EN ŒUVRE DES ACTIONS

Réduction de l'exposition et contrôle



SURVEILLANCE ET SUIVI

Évaluation de l'efficacité



RÉÉVALUATION

Mise à jour des données et des mesures si nécessaire

Processus itératif (adaptation continue)



Évaluer le risque permet de le quantifier ; gérer le risque permet d'agir pour le réduire.

Les Acteurs Institutionnels de l'Évaluation des Risques Toxicologiques

L'évaluation des risques toxicologiques s'appuie sur un réseau d'acteurs nationaux et internationaux qui **produisent des données**, **élaborent des lignes directrices**, définissent des **valeurs de référence** et assurent la **gestion** et la **communication** du risque.

1 Organisations internationales Lignes directrices et coordination



OMS

Organisation Mondiale de la Santé

- Coordination mondiale en santé
- Évaluation des risques
- Valeurs guides (eau, air, aliments)



OCDE

Organisation de Coopération et de Développement Économiques

- Lignes directrices pour les essais de toxicité (TG)
- Harmonisation internationale



FAO

Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture

- Sécurité sanitaire des aliments
- Évaluation des risques alimentaires
- Limites maximales de résidus (LMR)

2 Agences régionales Cadre réglementaire



UE – ECHA

European Chemicals Agency

- Règlement REACH
- Évaluation des substances chimiques
- Autorisation, restriction, substitution



EFSA

European Food Safety Authority

- Évaluation des risques alimentaires
- Avis scientifiques (additifs, pesticides, etc.)
- DJA, ARfD



EEA

European Environment Agency

- Surveillance de l'environnement
- Données et indicateurs environnementaux
- Appui à la gestion du risque

3 Agences nationales Évaluation et gestion du risque



ANSES

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

- Évaluation des risques sanitaires
- VTR, valeurs guides
- Avis scientifiques et recommandations



EPA

U.S. Environmental Protection Agency

- Évaluation des substances chimiques
- VTR (RfD, SF, etc.)
- Réglementation et gestion du risque



FDA

U.S. Food and Drug Administration

- Sécurité des aliments, médicaments et produits chimiques
- VTR, limites réglementaires
- Autorisation et contrôle

4 Autres acteurs clés Expertise, recherche et société



CIRC (IARC)

Centre International de Recherche sur le Cancer

- Classification du potentiel cancérogène
- Monographies (Groupes 1, 2A, 2B, ...)



JECFA

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

- Évaluation des additifs alimentaires
- DJA
- Spécifications



WOAH (OIE)

Organisation Mondiale de la Santé Animale

- Évaluation des risques en santé animale
- Résidus médicamenteux
- Sécurité des aliments d'origine animale

Rôles complémentaires



Production de données

- Études expérimentales
- Surveillance et monitoring
- Bases de données toxicologiques



Élaboration des normes et lignes directrices

- Méthodes d'évaluation
- Protocoles d'essais (OCDE)
- Seuils de qualité (eau, air, aliments)



Valeurs de référence

- DJA, ARfD (aliments)
- RfD, SF (environnement)
- Valeurs guides (OMS, ANSES, EPA, ...)



Gestion et communication du risque

- Décisions réglementaires
- Substitution et contrôle
- Information des parties prenantes
- Communication transparente



IDÉE CLÉ

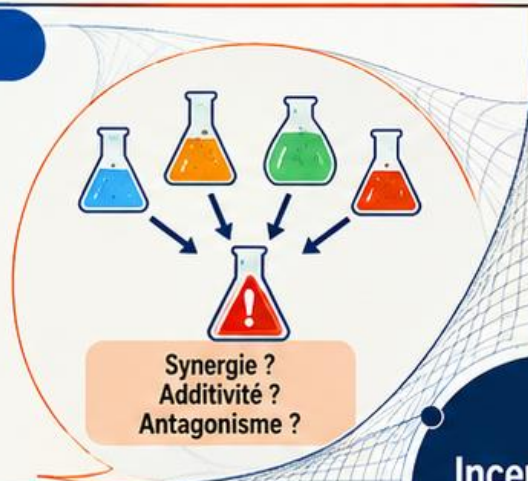
L'évaluation des risques toxicologiques nécessite une **collaboration** entre organismes scientifiques, régulateurs et société, pour garantir une décision fondée sur des **données fiables** et une **communication claire et transparente**.

Les Angles Morts : Limites du Modèle Classique d'Évaluation des Risques

Le modèle classique d'évaluation des risques est un **outil puissant**, mais il comporte des **limites et des incertitudes**. Ces "**angles morts**" doivent être connus et pris en compte pour une interprétation correcte des résultats et une meilleure gestion du risque.

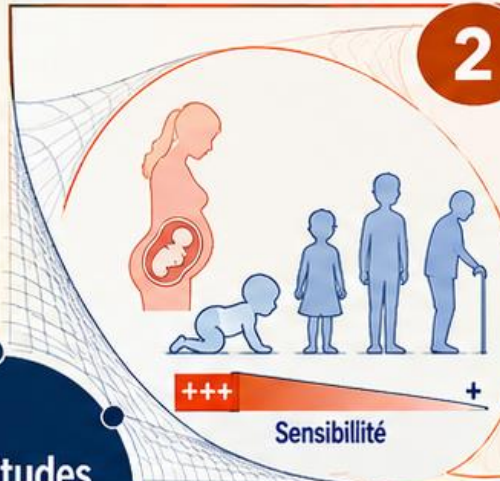
1 L'Effet Cocktail

- Exposition simultanée à plusieurs substances (additivité, synergie, antagonisme).
- Le modèle classique évalue les substances **une par une**, alors que dans la réalité, elles sont souvent mélangées.
- Les effets combinés peuvent être **supérieurs, inférieurs ou différents** de la somme des effets individuels.
- Peu de données pour intégrer ces interactions dans l'évaluation.



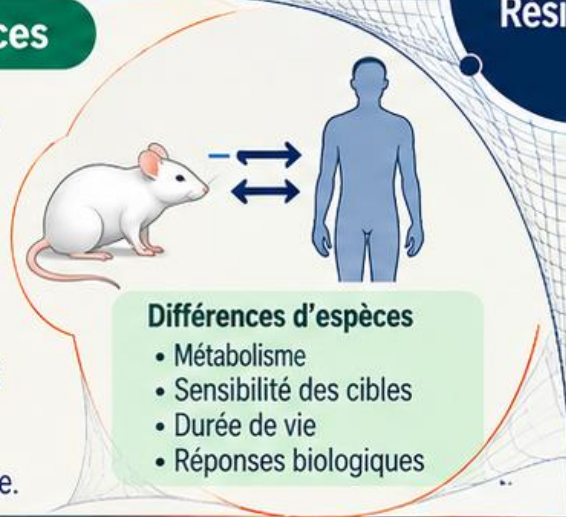
2 Les Fenêtres de Vulnérabilité

- Certaines **périodes de la vie** sont plus sensibles aux effets toxiques (développement fœtal, période néonatale, enfance, adolescence, grossesse, personnes âgées).
- Le modèle classique utilise souvent des facteurs d'incertitude génériques qui ne captent pas toutes les spécificités de ces populations.
- Les effets à faibles doses pendant ces fenêtres peuvent avoir des conséquences à long terme.



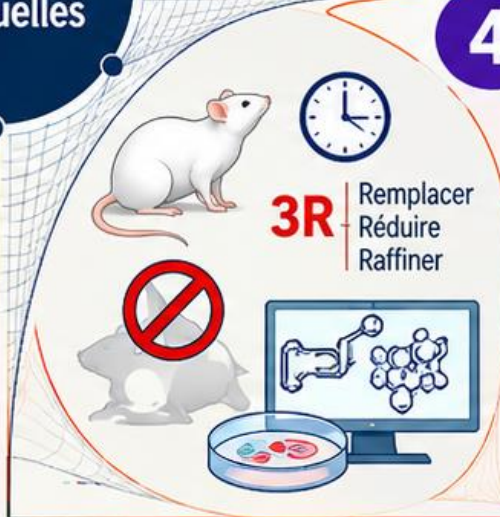
3 L'Extrapolation Inter-espèces

- Les VTR sont dérivées d'études chez l'animal, puis extrapolées à l'être humain.
- Il existe des **différences toxicocinétiques et toxicodynamiques** entre les espèces (absorption, métabolisme, distribution, élimination, sensibilité des cibles...).
- Les facteurs d'incertitude (ex : 10, 100) réduisent ces différences mais ne les éliminent pas complètement.
- Ces extrapolations peuvent conduire à une surestimation ou une sous-estimation du risque.



4 La Lourdeur de l'In Vivo

- Les études in vivo sont **coûteuses, longues** et soumises à des **contraintes éthiques** (principe des 3R : Remplacer, Réduire, Raffiner).
- Difficulté d'étudier certains effets (chroniques, à faibles doses, effets multigénérationnels).
- Peu de données disponibles pour certaines substances émergentes.
- Nécessité de compléter par des approches in vitro, in silico et des données épidémiologiques, qui ont aussi leurs propres limites.



Incertitudes Résiduelles



Ces incertitudes ne signifient pas que l'évaluation des risques est inutile,

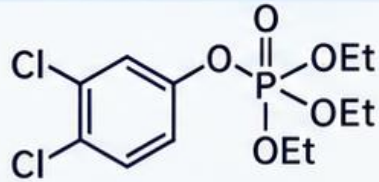
mais qu'elle doit être interprétée avec prudence et complétée par d'autres sources de données et par un **jugement expert**.

Étude de Cas Pratique : Du Contaminant à la Décision Sanitaire

Exemple : Évaluation d'un pesticide organophosphoré (chlorpyrifos) dans l'eau de boisson d'une commune agricole.

1 Identification et Caractérisation du Danger

Substance : Chlorpyrifos
(pesticide organophosphoré)



- **Mécanisme d'action :**
Inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase (AChE).
- **Effets critiques :**
Neurotoxicité (développement neurologique chez l'enfant).
- **Données toxicologiques (animal) :**
NOAEL = 0,5 mg/kg pc/jour (étude subchronique).
- **Facteur d'incertitude (FI) = 100**
(10 inter-espèces × 10 intra-espèces).



Valeur Toxicologique de Référence (VTR - DJA)

$$\begin{aligned} \text{DJA} &= \text{NOAEL} / \text{FI} = 0,5 / 100 \\ &= 0,005 \text{ mg/kg pc/jour} \end{aligned}$$

2 Évaluation de l'Exposition

Données d'exposition

Matrice	Eau de boisson
Concentration mesurée (C)	0,0002 mg/L
Population cible	Enfant (1-6 ans)
Poids corporel (Pc)	15 kg
Consommation d'eau (Q)	1 L/jour



Calcul de la Dose Journalière d'Exposition (DJE)

$$\begin{aligned} \text{DJE} &= \frac{C \times Q}{Pc \times 1} \\ \text{DJE} &= \frac{0,0002 \times 1}{15} \\ &= 0,000013 \text{ mg/kg pc/jour} \\ &= 1,3 \times 10^{-5} \text{ mg/kg pc/jour} \end{aligned}$$

3 Caractérisation du Risque

Quotient de Danger (HQ)

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

$$\text{HQ} = \frac{1,3 \times 10^{-5}}{0,005}$$

$$\text{HQ} = 0,0026$$

Interprétation



HQ < 1
Risque acceptable
pour cette population
dans ces conditions d'exposition.

Analyse d'incertitude

- Variabilité de la consommation d'eau.
- Variabilité des concentrations dans différents points de la commune.
- Sensibilité accrue des enfants (fenêtre de vulnérabilité).
- Manque de données sur les effets à très faibles doses (neurodéveloppement).

