

La toxicologie : la multidisciplinarité au service de la sécurité sanitaire et environnementale

Éric Quéméneur, Emmanuel Lemazurier et Marie-Thérèse Ménager

Résumé

La toxicologie fournit les bases scientifiques de la compréhension et de l'évaluation des risques. Des données physiques, chimiques et biologiques complémentaires doivent être rassemblées pour construire l'analyse pluridisciplinaire qui permet d'établir les mesures techniques et législatives de protection de la santé publique et de la nature. Ainsi, la conscience du risque, l'espoir comme la peur du public dépendent en grande partie de l'expertise du toxicologue. En aidant à déterminer le rapport des risques et des bénéfices pour les nouvelles technologies, cette discipline devient aussi un enjeu croissant pour l'économie et la compétitivité. Si on peut se réjouir du regain d'intérêt pour la toxicologie, rappelons que c'est sa capacité à croiser les autres domaines scientifiques qui fait sa force et son intérêt. La multidisciplinarité représente aussi un atout pour son avenir.

Mots-clés

Toxicologie, évaluation des risques, interface chimie-biologie.

Abstract

Toxicology: a multidisciplinary approach for improving health and environmental safety

Toxicology provides the scientific bases to understand and evaluate risks. Complementary physical, chemical and biological data have to be gathered to establish that transversal analysis which helps to elaborate the appropriate technical and legal measures for protecting public health and environment. Thus, risk awareness, public confidence or fear largely depend on the toxicologist expertise. By helping to determine the risk/benefit ratio of new technologies, toxicology has also become a growing challenge for economy and competitiveness. If the renewed interest for toxicology is a reason for feeling satisfied, we nevertheless have to keep in mind that this is its ability to cross other scientific fields which makes its strength and interest. Thus, multidisciplinarity represents a real asset for its future.

Keywords

Toxicology, risks assessment, chemistry-biology interface.

Les attentes et les enjeux

La toxicologie est un domaine multidisciplinaire de la science qui étudie les effets délétères de facteurs exogènes sur les systèmes biologiques. Si sa finalité a été historiquement dictée par des besoins immédiats, liés à l'usage intentionnel ou subi des poisons d'origine naturelle, elle a ensuite évolué vers le besoin de protection des travailleurs, du public, puis de la nature, contre les substances chimiques exploitées ou fabriquées industriellement par l'homme.

Les objectifs de la toxicologie moderne sont multiples ; elle étudie :

- les propriétés physiques et chimiques des substances toxiques, notamment de celles produites par l'activité humaine ;
- les circonstances de leur contact avec l'organisme et le comportement des substances après ce contact ;
- les effets biologiques de l'exposition d'un organisme ou, de plus en plus, d'un groupe d'organismes au sein d'un écosystème ;
- les moyens de détecter/doser les substances dans les milieux biologiques et de les combattre (voies d'élimination, antidotes).

Ces différents aspects seront abordés tout au long de ce numéro spécial consacré à la toxicologie environnementale et humaine. On y retrouve de nombreux exemples où le croisement des disciplines scientifiques permet d'accroître la portée des conclusions et le taux de confiance dans celles-ci. Mais restons modestes, car elles témoignent aussi du chemin qu'il reste à parcourir pour que la toxicologie devienne réellement prédictive.

Multidisciplinaire dès l'origine

Les préoccupations en matière de toxicologie sont particulièrement anciennes. Le recours à des poisons d'origine végétale ou animale, puis chimiques pour la chasse, la guerre ou l'empoisonnement – une pratique autrefois répandue ! – a encouragé l'essor de recherches ciblées sur leurs effets et les moyens de s'en prémunir dont on retrouve des traces dès l'Antiquité grecque. Hippocrate, Nicandre de Colophon ou Dioscoride ont développé leurs observations toxicologiques au-delà de la seule pratique médicale, en utilisant l'ensemble des connaissances de leur époque en sciences naturelles et en chimie. Pendant les siècles suivants, la connaissance toxicologique reste traditionnelle et

transmise sans véritable rupture scientifique, ne permettant pas de gérer efficacement certaines grandes intoxications dévastatrices, comme par exemple celle liée aux alcaloïdes de l'ergot de seigle qui auraient tués 40 000 personnes en 994 en Aquitaine, ou les maladies professionnelles d'ouvriers tanneurs ou de mineurs particulièrement exposés aux oxydes métalliques.

Impossible dans un article traitant de la multidisciplinarité de ne pas rappeler que Paracelse (1493-1541), auteur si souvent cité de la première formulation officielle de la relation entre dose et effet (« *Toutes les choses sont poisons et rien n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison* »), était un de ces savants polyvalents mélangeant plus ou moins empiriquement la médecine, l'astrologie et l'alchimie !

Aux XVII^e et XVIII^e siècles, plusieurs médecins sauront sortir du champ classique de leur spécialité pour établir le lien entre les pathologies observées chez les travailleurs et les expositions auxquelles ils sont confrontés, posant ainsi les bases de la toxicologie professionnelle. On pense naturellement à Bernardino Ramazzini (1633-1714), père de l'ergonomie, à John Hill⁽¹⁾ (1714-1775), médecin et botaniste, qui fut le premier à montrer un lien entre des substances de l'environnement et le développement du cancer (plus précisément entre prise de tabac et cancer nasal), ou à Percival Pott (1714-1788), chirurgien et anatomopathologiste, qui comprit le lien entre la forte incidence de cancers du scrotum chez les ramoneurs et le contact régulier avec des cordes saturées de suies de charbon – on sait aujourd'hui combien elle peuvent être riches en hydrocarbures aromatiques polycycliques, les fameux « HAP ». Mathieu Orfila (1787-1853) fut le pionnier de la toxicologie médico-légale en combinant ses compétences de médecin, de chimiste et de pharmacien. Déjà à cette époque, la toxicologie pouvait être un enjeu médiatique et juridique, comme illustré par la célèbre contro-



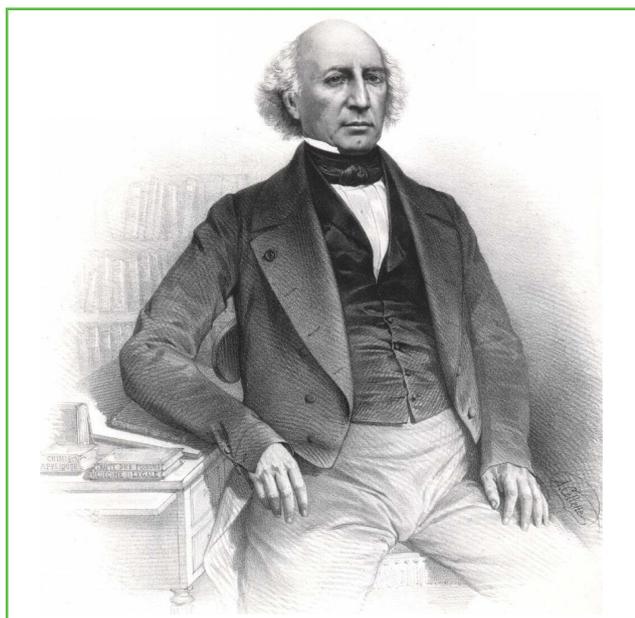
verse avec Raspail dans l'affaire Lafarge de 1840, une affaire d'empoisonnement au trioxyde d'arsenic qui marque aussi le premier débat sur l'apport et les limites de la chimie analytique.

La science des poisons est traditionnellement du ressort des pharmaciens, et leur formation a toujours inclus un solide cursus de chimie, de botanique et de physiologie. Sans surprise, c'est à un apothicaire parisien, Guy Simon, que l'on confia l'expertise des paquets de « poudre de succession » trouvés dans la cassette de l'amant de la Brinvilliers, l'empoisonneuse bien connue de l'affaire qui a provoqué l'ordonnance de 1682, base de notre législation des substances toxiques. Pour rester dans l'esprit de cet article sur la compétence multiple, on rappellera que les pharmaciens des armées françaises ont porté le titre de « pharmacien chimiste » entre 1965 et 2004 (depuis 1919 pour les pharmaciens de la Marine et depuis 1928 pour les « coloniaux »), traduisant le besoin de polyvalence dans leurs missions, notamment toxicologiques, au sein des laboratoires des arsenaux, des hôpitaux militaires ou d'autres services techniques spécialisés.

Avec l'émergence de la toxicologie environnementale, ce sont désormais les écologues⁽²⁾ qui rejoignent notre domaine scientifique. La sortie en 1962 de *Silent Spring* par Rachel Carson (1907-1964), une zoologiste et biologiste, a fortement contribué à la montée de l'écotoxicologie [1]. Bien que parfois approximative et ayant recours à des évidences plus anecdotiques que scientifiques, sa description des effets du DDT sur la faune a permis de mettre fin à l'utilisation disproportionnée de pesticides. Depuis, les écotoxicologues ont ouvert leur discipline à la chimie, à la physiologie et à la modélisation.

La convergence des toxicologies

Une évolution importante des deux dernières décennies a été l'apport des techniques modernes de la biologie (biologie cellulaire et moléculaire, biologie structurale, approches globales dites « omiques », etc.) au champ de la toxicologie/écotoxicologie. Il en a été de même dans le domaine de la chimie avec l'évolution considérable des méthodes d'analyse et la prise en compte de la spéciation chimique dans la relation structure/activité. La caractérisation des modes d'action est devenue prioritaire car elle permet de relier les effets observés à un corpus bibliographique en croissance rapide grâce aux progrès de la biologie et à la précision des mesures. À terme, l'espoir est évidemment de rationaliser la



Mathieu Orfila (Mateu Josep Bonaventura Orfila i Rotger, 1787-1853), pionnier de la toxicologie médico-légale.

classification des substances toxiques sur la base des mécanismes d'action et des relations entre structures chimiques et propriétés biologiques. Les recherches en cours montrent encore bien le fossé qu'il reste à combler pour prendre en compte les complexités de la spéciation dans les mélanges de substances dans les milieux biologiques et des régulations des systèmes biologiques.

Depuis quelques années, on observe une prise de conscience mondiale de l'importance de la toxicologie et, plus généralement, de l'interaction entre environnement et santé [2]. La mise en œuvre de REACH en Europe⁽³⁾, le renforcement des processus de contrôle des produits pharmaceutiques ou alimentaires, la globalisation des enjeux liés à la prolifération des produits toxiques et aux filières déchets, sont autant de défis à relever pour la toxicologie. En France, depuis 2007, le Grenelle de l'Environnement a renforcé les travaux de recherche dans le domaine de la toxicologie et diverses initiatives se sont structurées dans les établissements publics de recherche et les universités.

Parallèlement, le Plan national Santé Environnement (PNSE) et la Stratégie nationale de Recherche et d'Innovation (SNRI) ont insisté sur le besoin de développer la toxicologie en France, et de nombreux projets de recherche ont été financés dans le cadre de l'ANR. Plusieurs programmes d'envergure nationale ont contribué à l'avancement des connaissances sur la toxicité d'une large palette d'agents, allant des perturbateurs endocriniens aux radionucléides, aux nanoparticules, au chlordécone, etc. Pour illustrer quelques approches pluridisciplinaires, signalons d'une part l'expertise collective « Reproduction et environnement » sur l'effet des perturbateurs endocriniens destinée aux professionnels de la santé [3], et d'autre part l'ouvrage de synthèse des résultats obtenus par les programmes « Toxicologie nucléaire environnementale » et « EnvirHom », destiné aux étudiants, enseignants et responsables de la biovigilance sanitaire et environnementale [4].

Aux États-Unis, le *National Toxicology Program*, soutenu financièrement dès 2004 par l'Agence de protection environnementale (EPA), a vocation à « *développer une vision à long terme pour les essais toxicologiques ainsi qu'un plan stratégique pour implémenter cette vision* » [5]. Les défis identifiés sont le très grand nombre de composés à tester, le gain en efficacité économique et l'apport des technologies pour « humaniser » les données. Cette dernière notion est primordiale car l'essentiel du corpus toxicologique, notamment pour les nouvelles substances, est établi à l'aide de modèles non humains. Les méthodologies modernes, notamment celles issues de la toxicogénomique, sont porteuses d'une attente majeure : celle de pouvoir analyser ces données expérimentales initiales dans une perspective plus globale et extrapolable à l'homme.

En fait, toxicologie et écotoxicologie évoluent désormais dans des logiques convergentes sur le plan scientifique. Le rapport récent d'un groupe de travail sous l'égide du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche a mis en évidence les éléments qui leur permettront de partager des concepts, des méthodes et des plates-formes technologiques [6]. Les questions communes concernent « *les mécanismes d'accessibilité et d'action des agents chimiques, ou de certains agents physiques, sur les organismes vivants et la définition de biomarqueurs pertinents.* » Toutes les toxicologies ont pour enjeu commun d'accroître leur capacité prédictive en améliorant leur capacité à intégrer les mécanismes d'action aux différents niveaux d'organisation du vivant, du moléculaire au système (population ou écosystème).

Approcher les conditions réelles de l'exposition

Actuellement, la toxicologie s'appuie largement sur l'extrapolation des données obtenues pour des substances pures, à doses relativement fortes et dans des modèles animaux. Cela suscite évidemment des débats et les recherches abordent les trois grands défis qu'il faudra relever pour garantir la pertinence de ces extrapolations.

Le premier est la non-linéarité des relations entre doses et effets. On évoque classiquement Paracelse comme le premier à avoir pointé une dose où toute substance devient poison. Toutefois, définir une valeur seuil de dose caractérisant les effets délétères à court terme ne suffit pas. Le chlorure de vinyle, par exemple, est sans effet apparent à dose très élevée, mais un hépatotoxique puissant à dose élevée et un cancérigène à longue latence à faible dose. Caractériser les mécanismes permet de distinguer les diverses composantes d'un schéma toxicologique souvent complexe. Il faut aussi prendre en compte les mécanismes susceptibles de se produire lors d'une exposition chronique à faible dose, notamment pour les substances bio-accumulables ou génotoxiques.

Le second défi concerne les modèles animaux. Dans la tradition de physiologie expérimentale de Claude Bernard, les toxicologues ont largement recours au modèle animal pour déterminer les doses et les mécanismes toxiques. On sait toutefois combien il faut être prudent dans l'extrapolation à l'homme de certains résultats obtenus dans des modèles très (trop ?) sensibles. On peut notamment penser au cas des mutagènes ou des reprotoxiques chez le rat. Autre exemple : la réglementation prévoit que l'on se prononce sur le caractère tératogène d'une substance à partir de données sur trois espèces. L'écotoxicologie s'appuie également sur des espèces sensibles. Elle est donc confrontée aux mêmes enjeux de spécificité des réponses biologiques et d'extrapolation aux espèces « normales » ou aux écosystèmes. Pour des raisons éthiques [7] et économiques, les modèles expérimentaux sont en évolution profonde [8]. D'une part, l'application réelle de l'approche « 3R » (raffinement, réduction, remplacement) est en train de changer la donne pour le recours à l'animal ; elle va stimuler l'interaction entre toxicologue et physiologiste. D'autre part, le développement des modèles « alternatifs » à l'expérimentation animale, principalement à base de cellules, de systèmes biochimiques ou de modèles mathématiques, va renforcer le lien avec les biologistes cellulaires et les biotechnologues.

Le troisième défi concerne les substances en mélange. En effet, les toxiques n'agissent jamais seuls et il est difficile, voire aventureux, de prévoir les interactions entre substances ou entre mécanismes de réponse. Ce sujet ambitieux va également mobiliser des disciplines connexes comme la chimie analytique ou la modélisation des systèmes.

La science, le commerce et la loi

Les toxicologues ont toujours eu une responsabilité sociale importante car leur savoir – la connaissance de ce qui est dangereux et risqué, ainsi que les moyens de s'en prémunir – est au cœur de ce que le citoyen attend d'une société organisée, garantissant sa sécurité à court et moyen termes. C'est ainsi que se sont développées les réglementations, la science étant chargée d'en poser les bases rationnelles. Heureusement, c'est aussi sur la science que l'on devrait s'appuyer pour établir les éventuelles relations causales et les responsabilités en cas d'intoxication. Le nécessaire dialogue entre juristes et toxicologues requiert, une fois de plus, la pratique de la multidisciplinarité.



© Wikimedia/Lamiot.

Cette petite bille de plomb correspondait à la dose de plomb à ne pas dépasser dans la nourriture, pour 37 jours, pour un être humain adulte avant 2006. Depuis (en 2006), l'OMS a réduit la « dose hebdomadaire tolérable » (DHT) pour le plomb à 25 µg/kg de poids, soit une dose journalière tolérable (DJT) de 3,6 µg/kg pc/j.

Les échanges commerciaux ont été un autre puissant moteur du développement de la discipline car il est important de définir des règles communes face aux risques. Ainsi, la toxicologie est fortement associée au besoin pour les États de se doter d'instruments d'encadrement standardisés des dangers et des expositions aux produits chimiques. Des définitions légales et des seuils pour les effets toxiques ont dû être établis. Par exemple, des substances ont été définies comme « toxiques » ou « très toxiques » sur la base de la valeur de leur dose létale médiane (DL50), permettant d'étiqueter les produits les contenant et de prévenir les utilisateurs. Néanmoins, des habitudes moins quantitatives ont été maintenues (produits réputés toxiques mais sans valeur seuil), pouvant conduire à des situations embarrassantes.

De plus, la dose létale médiane (DL50), ou concentration létale médiane (CL50), est un indicateur certes quantitatif de la toxicité d'une substance à court terme, mais ne renseigne pas sur les effets non létaux ou les conséquences d'une exposition prolongée à faible dose.

En Europe, une trop grande variété de systèmes de classification toxicologique et de réglementations avait été considérée comme un handicap pour l'échange commercial. En 1992, l'Union européenne éditait le 7^e amendement de la Directive sur la classification, l'emballage et l'étiquetage, afin d'harmoniser les informations toxicologiques sur les produits utilisés en médecine humaine et vétérinaire, en cosmétique, en alimentation humaine et animale, et en agriculture. La majorité des substances ne disposant pas de données solides quant à leurs propriétés toxicologiques, une évolution naturelle s'est faite au cours de la décennie suivante, culminant avec la publication du règlement REACH en 2008, qui rend obligatoire l'évaluation du risque pour toutes les substances utilisées dans l'Union, de façon unifiée et incluant aussi le risque pour l'environnement [9]. Le successeur de REACH au niveau mondial sera vraisemblablement le système GHS⁽⁴⁾ développé par les Nations unies. Confirmant l'importance économique croissante de la toxicologie, l'OCDE accompagne le mouvement en développant des propositions pour la classification des dangers sanitaires et écologiques, et des guides de standardisation pour les nombreux tests de toxicité [10].

La contrepartie d'une inscription réglementaire est que toute erreur dans l'évaluation toxicologique devient difficile à changer en raison de l'inertie inévitable d'un tel système et pourrait même avoir des effets à long terme sur la disponibilité de certaines substances, sans parler des substitutions de produits autorisés par des alternatives réputées moins toxiques mais sur des bases moins fiables.

La toxicologie dans le processus d'analyse des risques

De nombreuses définitions ont été données pour l'analyse des risques ; la nôtre serait la démarche scientifique mise en œuvre dans le but d'identifier les dangers, d'apprécier la probabilité et les conséquences des expositions, de les gérer opérationnellement et de communiquer à leur propos. Cette définition possède le mérite de présenter clairement les trois composantes de l'analyse de risque : l'évaluation du danger, la gestion de l'exposition et la communication. Les principaux défis de l'analyse de risque sont donc à la fois scientifiques et organisationnels [11]. La multidisciplinarité, une fois de plus !

Le Conseil américain de la recherche (NRC), avec son rapport *Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy* dit aussi *Tox21*, a joué un rôle important dans la rénovation de la toxicologie [12]. Ce document analyse comment les avancées technologiques, notamment la toxicogénomique ou la toxicologie computationnelle, vont changer la façon dont les études seront conduites, tant pour la toxicologie humaine qu'environnementale. Il soulève aussi des questions pertinentes sur la façon dont les données issues de ces technologies vont pouvoir être utilisées au mieux et leurs limites. *Tox21* encourage à évoluer de l'approche basée sur des critères cliniques (il n'est pas facile de traduire les fameux « endpoints ») chez l'animal à l'étude des perturbations de réponses cellulaires critiques dans des lignées humaines. Le principal challenge est de relier quantitativement ces perturbations cellulaires à la physiopathologie. La liaison peut se faire en renforçant la modélisation pharmacocinétique couplée à la physiologie (PBPK), la pertinence des biomarqueurs, et le recours aux essais à haut débit pour rationaliser et mieux cibler les essais *in vivo*. On pourrait ainsi évoluer vers une approche unifiée de l'analyse dose-réponse en s'appuyant sur le mode d'action et en considérant l'exposition et la vulnérabilité, plutôt que les seules évolutions vers la pathologie.

Une question centrale dans l'extrapolation du danger au risque est la prise en compte de la variabilité biologique (extrapolation inter-espèces, différences interindividuelles, etc.). La toxicologie devra aussi apporter des mesures plus explicites – et parfois plus résolutes – afin d'inclure les incertitudes dans les mesures. Un point de passage essentiel pour aborder les conséquences des expositions multiples et le cumul des risques.

Le rapport *Science and decisions: advancing risk assessment* publié en 2009 par le NRC [13] apporte encore plus de pragmatisme à l'approche initiée par *Tox21*. Si plusieurs constats et conclusions sont communs avec ce dernier, le rapport de 2009 rappelle le besoin d'une approche coût-bénéfice.

Le besoin d'interaction entre sciences « dures » et sciences humaines et sociales

L'objectif global des études toxicologiques est la protection de la santé humaine et de l'environnement, mais des

équilibres doivent être trouvés entre précaution et action, entre risque mesurable et risque ressenti, voire entre menace et risque fantasmé. La réponse par les sciences « dures » peut alors s'avérer insuffisante et il faut aborder les problèmes de représentation du risque. C'est vrai que la conscience de l'impact des activités industrielles sur l'environnement est relativement récente et qu'elle aura été déclenchée par des inconsciences graves dans l'usage des produits chimiques (amiante, DDT ou chlordécone, mercure à Minamata, etc.) ou par des accidents industriels majeurs (Bhopal, Tchernobyl, Fukushima). Le toxicologue est embarrassé lorsqu'il s'agit de comparer ou de relativiser un danger d'origine technologique et celui d'origine naturelle. Progresser dans ces domaines devient particulièrement critique pour les nouvelles substances chimiques, à l'instar des débats récents sur les nanomatériaux ou les produits phytosanitaires.

Ainsi, si la multidisciplinarité entre les différentes disciplines des sciences dures a fait ses preuves, le nouveau challenge est la mise en place d'interactions avec différentes composantes des sciences humaines et sociales. À cet égard, il faut mentionner l'initiative lancée début 2012 par la Mission interdisciplinarité du CNRS sur le thème « Nucléaire : énergie, environnement, déchets et société » (NEEDS) afin de susciter une approche fédérée entre sciences du vivant, de la matière, de l'ingénieur et de la société.



Retour vers la chimie

La toxicologie peut et doit maintenant contribuer à la mise en place d'une chimie durable dans laquelle la sécurité d'une substance pourra être prédite dès sa conception, mesurée à chaque étape de son développement et anticipant son cycle de vie (élimination sous forme brute ou de métabolites). Les efforts se concentreront sur les outils d'analyse repoussant certes les limites de détection et les complexités de milieux, tout en prenant en compte les progrès de la biologie afin d'en améliorer la signification. L'approche coût-bénéfice est un concept instable, en évolution rapide, mais viable si l'on met en place des stratégies de criblage toxicologique précoce et de substitution efficace. L'interface élaborée au fil du temps entre la chimie et la biologie s'est largement renforcée ces dernières années dans le cadre de programmes pluridisciplinaires dédiés. Nous espérons que les illustrations proposées au travers des articles de ce numéro spécial offriront aux lecteurs une perception élargie de l'apport de la toxicologie à un développement industriel plus sûr.

Notes et références

- (1) À ne pas confondre avec Archibald Hill (1886-1977), prix Nobel de médecine 1922, qui a laissé son nom à la courbe sigmoïde de saturation de l'hémoglobine par l'oxygène et à son coefficient de coopérativité.
 - (2) *Écologie* : spécialiste de l'écologie, à ne pas confondre avec écologiste.
 - (3) *REACH* : Règlement CE n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances, instituant une Agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission.
 - (4) GHS : Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals.
 - [1] Carson R., *Silent Spring*, Houghton Mifflin Ed., **1962**. Publication initiale dans trois numéros de juin 1962 du magazine *The New Yorker*.
 - [2] *Public Availability of Data on EU High Production Volume Chemicals* (données publiques sur les substances chimiques produites en grandes quantités dans l'Union européenne), Centre commun de recherche de la Commission européenne, EUR 18996.
 - [3] *Reproduction et environnement*, Expertise collective Inserm, Inserm Ed., **2011**.
 - [4] Ménager M.T., Garnier-Laplace J., Goyffon M., *Toxicologie nucléaire environnementale et humaine*, Lavoisier, **2009**.
 - [5] *A national toxicology program for the 21st century: a roadmap for the future*, NTP, **2004** (<http://ntp.niehs.nih.gov/files/NTPrdmp.pdf>) ; *Current directions and evolving strategies: Good science for good decisions*, NTP, **2004** (http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/main_pages/PUBS/2004CurrentDirections.pdf) ; FDA US Department of health and human services, Food and Drug Administration, March **2004**.
 - [6] *Rapport du groupe de travail sur la stratégie nationale de recherche en toxicologie et écotoxicologie*, MESR/DGRI/SSRI, mars **2010** (http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2010/95/0/Rapport_Tox-ecotox-v6final_148950.pdf).
 - [7] Directive 2010/63/JE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (JOCE du 20/10/2010), en cours de transposition dans le droit français.
 - [8] *Proc. 6th World congress on alternatives & animal use in the life sciences*, AATEX 14, *Special issue*, 475-782, August 21-25 **2007**, Tokyo, Japon.
 - [9] Regulation (EC) n° 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of the 21 October **2009** concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC* Practical guide 1: How to report *in vitro* data, Ref. ECHA-10-B-04-EN.
 - [10] Internationally harmonized processes for test method evaluation, validation and regulatory acceptance: The role of OECD guidance document 34 ; *Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment*, OECD Environment, Health and Safety Publications, **2005**, *Series on Testing and Assessment n° 34*, ENV/JM/MONO(2005)/14 (www.oecd.org/env/testguidelines).
 - [11] Rodricks J., Levy J., Science and decisions: advancing toxicology to advance risk assessment, *Toxicol. Sci.*, **2012**, doi : 10.1093/toxsci/kfs246.
 - [12] *Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy*, National Research Council, Washington DC, The National Academies Press, **2007**.
 - [13] *Science and decisions: advancing risk assessment*, National Research Council, Washington DC, The National Academies Press, **2009**.
- Voir aussi : Russell W.M.S., Burch, R.L., *The Principles of Humane Experimental Technique*, Methuen, Londres, **1959**. Ré-édité par UFAW, 1992 (8 Hamilton Close, South Mimms, Potters Bar, Herts EN6 3QD UK).



E. Quéméneur



M.-T. Ménager



E. Lemazurier

Eric Quéméneur est directeur du Programme Toxicologie du CEA et adjoint scientifique au directeur des sciences du vivant, et **Marie-Thérèse Ménager**, coordinatrice de programmes (toxicologie, NRBC-Bio, technologies pour la santé), au CEA, Direction des Sciences du vivant*.

Emmanuel Lemazurier est toxicologue, chef de projet au sein de la Direction Scientifique de l'INERIS**.

* CEA Direction des Sciences du vivant, Route du Panorama, BP 6, F-92265 Fontenay-aux-Roses.

Courriel : marie-therese.menager@cea.fr

** INERIS, Parc technologique Alata, BP 2, F-60550 Verneuil-en-Halatte.
Courriel : emmanuel.lemazurier@ineris.fr