

# Les faibles doses

France Wallet

**Résumé** La notion de faibles doses est une notion relative, évolutive et non encore consensuelle. Elle est implicitement reliée à des effets faibles et sous-tendue par des concepts, comme les relations dose-réponse linéaires ou les notions de seuil, qui font actuellement débat dans la communauté scientifique. Cet article passe en revue les différents défis que doit relever la toxicologie, les nouvelles stratégies de recherche, ainsi que les questions qui restent encore en suspens.

**Mots-clés** Toxicologie, relation dose-réponse, effets des faibles doses, évaluation des risques, seuil de dose.

**Abstract** **Low doses in toxicology**  
The notion of low doses is a relative term, evolutionary, not yet consensus. It is implicitly connected to weak effects and supported by concepts such as linear dose-response relationships or notions of threshold, currently debated in the scientific community. This article reviews the various challenges facing toxicology, new research strategies and questions that still remain on hold.

**Keywords** Toxicology, dose-response relationship, low dose effects, risk assessment, dose threshold.



Portrait présumé du médecin Paracelse (1493-1541). Copie anonyme du XVII<sup>e</sup> siècle, d'après un original perdu de Quentin Metsys. Huile sur bois, musée du Louvre, Paris.

## Une notion relative

La notion de (faible) dose en toxicologie se retrouve déjà chez Paracelse, alchimiste, astrologue et médecin suisse du XVI<sup>e</sup> siècle, considéré comme le père de la toxicologie, avec

la célèbre phrase : « *Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison* »<sup>(1)</sup>. Aujourd'hui, le terme « toxique » a remplacé le terme « poison » de l'époque.

Le concept actuel de faible dose prend sa source dans le domaine du nucléaire, dans la période après-guerre, avec le suivi des victimes des bombardements de Hiroshima et Nagasaki. Mais peut-on, actuellement, définir une faible dose ?

La définition actuelle semble être « *la dose en dessous de laquelle les effets ne sont pas observables.* » Cette définition « négative » montre que la faible dose n'est pas une notion absolue. Elle dépend du toxique étudié, de la combinaison cible/agent toxique et des moyens d'observation. De plus, cette notion de dose n'est pas uniforme et peut revêtir plusieurs unités : énergie, débit, quantité, concentration... auxquelles s'ajoute une dimension temporelle (exposition accidentelle, chronique ou vie entière, fenêtre d'exposition), mais également spatiale (dose externe, dose interne ou absorbée).

Cette définition est loin d'être consensuelle, notamment entre les toxicologues et les épidémiologistes, comme le montre une analyse sociologique réalisée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et l'École des hautes études en sciences sociales [1], avec pour certains une confusion entre faibles doses et faibles risques.

L'absence d'effets observables va dépendre des moyens utilisés pour l'observation : observation en milieu naturel, observations cliniques, épidémiologie, expérimentation sur modèles animaux, expérimentations cellulaires et infra-cellulaires. Chacun de ces outils a ses limites, comme par exemple la significativité statistique pour l'épidémiologie qui demande une large population pour détecter un effet, ou la signification de l'effet pour la toxicologie. La notion temporelle est de plus cruciale à prendre en compte avec le temps de latence d'apparition des effets pathologiques, notamment dans le cas des effets cancérogènes.

Par ailleurs, cette notion de faible dose évolue en même temps que les progrès dans le domaine de la métrologie. Les

méthodes d'analyse ont gagné plusieurs ordres de grandeur durant les vingt-cinq dernières années. Ces progrès dans la précision s'accompagnent également d'un élargissement du spectre des molécules à détecter. La finesse de la détection pose le problème de l'importance relative de l'effet mesuré sur l'organisme, de son retentissement sur la personne et de l'acceptabilité sociale d'une exposition à faibles doses. Ceci renvoie à une demande sociale toujours plus forte de risque zéro.

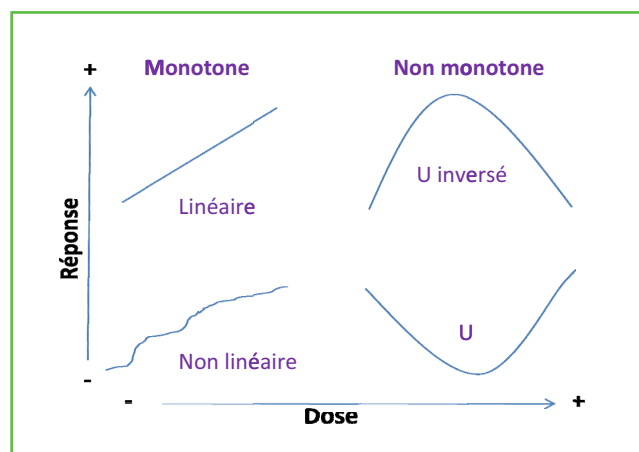
### Des concepts qui font débat

La notion de faibles doses est implicitement associée d'une part à des relations linéaires entre la dose et l'effet, et d'autre part à l'existence d'un seuil en dessous duquel il n'y a pas d'effet. Ces concepts de relation linéaire avec seuil pour certains toxiques, sans seuil pour d'autres, notamment pour les effets cancérogènes, sont utilisés depuis des années en toxicologie, sans preuve, et font actuellement l'objet de nombreux débats scientifiques. La notion de seuil est remise en cause pour certains toxiques pour des effets non cancérogènes. L'exemple type en est le plomb, pour lequel les dernières études font apparaître une relation linéaire sans seuil entre les plombémies (mesures du taux de plomb présent dans le sang) et une altération du développement intellectuel de l'enfant [2].

### Des défis pour la toxicologie

La recherche en toxicologie, dont le but est de déduire les risques à faibles doses, a de nombreux défis à relever, notamment sur le plan méthodologique. Les trois principaux processus d'inférence utilisés actuellement doivent être maîtrisés : l'extrapolation, la transposition et l'analogie.

**L'extrapolation** se fait actuellement de l'observé (hautes doses) vers le non-observé (basses doses) via une relation le plus souvent linéaire. Cette extrapolation est une opération mathématique comportant de nombreuses incertitudes, liées notamment aux différents types de bruit de fond et à la variabilité biologique. Les perturbateurs endocriniens et les nanotechnologies remettent en cause ce concept de relation linéaire. On voit alors apparaître d'autres types de courbe appelées courbes non monotones comme les courbes en U (phénomène d'hormesis<sup>(2)</sup>) (voir figure) [3]. Les processus de métabolisation restent-ils identiques à faibles doses ? L'approche des mécanismes d'action des molécules permet de consolider ces extrapolations.



Différents types de courbes dose-réponse.

**La transposition** permet de passer des populations, espèces ou voies d'exposition sur lesquelles on dispose d'observations, à la population cible ou la voie d'exposition concernée. La transposition animal-homme implique des mécanismes toxicocinétiques identiques entre les deux espèces. Ce qui est vrai pour certaines espèces ne l'est pas pour d'autres et les études sur les rats ne sont pas toujours totalement transposables chez l'homme. Les résultats obtenus chez l'adulte ne pourront pas toujours être transposables chez l'enfant du fait de mécanismes de métabolisation différents ou immatures. De même, les transpositions entre une population de travailleurs et la population générale, ou entre la population générale et une population sensible, peuvent être difficiles. Que dire alors de la transposition des résultats obtenus chez l'animal à des populations sensibles porteuses de pathologies particulières ? La réponse actuelle repose sur la prise en compte de facteurs d'incertitude, fixés aléatoirement.

**L'analogie** est utilisée pour déterminer les effets à faible dose. Il s'agit de partir d'une substance dont les effets sont connus et de les attribuer aux substances à conformation ou mécanisme d'action identique. Le but est de limiter le nombre de tests à effectuer, notamment sur les animaux.

### Vers le développement de nouvelles stratégies

Les efforts de recherche actuels sont tournés vers la toxicologie prédictive. Il s'agit de prédire à moindre coût, rapidement et précisément, la toxicité humaine. L'expérimentation animale est chère, lente, donc réservée aux cas difficiles. L'utilisation des données épidémiologiques ou expérimentales se couple à la modélisation, qu'elle soit empirique ou mécaniste. C'est le développement des modèles dits PBPK (« physiologically based pharmacokinetics models »), des méthodes des équivalents – QSAR ou QSPR (« quantitative structure activity/property relationship »), voir encadré –, utilisant les analogies d'activité (biologie, toxicologie, écotoxicologie) ou de propriétés physico-chimiques, ou encore des facteurs d'équivalence toxique – FET ou TEQ (« toxic equivalent quantity »). Les modèles utilisés sont actuellement spécifiques des différentes échelles – organisme, organe, cellule –, les approches moléculaires ayant rajouté une échelle supplémentaire.

On cherche à quantifier tous les effets toxiques possibles pour différents types d'exposition avec des études de toxicité aiguë (exposition unique à caractère généralement accidentel à une forte dose avec effet dans les 14 jours), subaiguë/subchronique (expositions répétées de moins de 90 jours) ou chronique (plusieurs expositions sur le long

**Les modèles QSAR/QSPR**

Ces modèles sont utilisés pour prédire l'activité toxicologique et ou les propriétés physico-chimiques d'une substance à partir des données de structure moléculaire. L'hypothèse de base est qu'une structure moléculaire similaire entraîne une même activité ou propriété chimique. De nombreux outils existent pour la mise en place de ces modèles (régressions, réseaux de neurones, algorithmes génétiques). Les études actuelles font de plus en plus intervenir les modèles tridimensionnels.

*Pour en savoir plus* : Mombelli E., Ringeissen S., The computational prediction of toxicological effects in regulatory contexts. Current use and future potential of (Q)SAR tools, *L'Act. Chim.*, **2009**, 335, p. 52.

terme). De nombreux tests sont effectués, mais l'intégration de tous les résultats est difficile et la transposition à l'homme également. Une stratégie intelligente de tests n'est actuellement pas disponible et tout reste à faire. Par ailleurs, la toxicité d'une substance peut être modifiée par l'exposition au préalable, simultanée ou consécutive à une, et *a fortiori* plusieurs autres substances, avec de potentiels effets additifs, potentialisateurs ou antagonistes.

Pour la mesure des effets, on a vu petit à petit se développer les biomarqueurs, définis par l'OMS comme « *toutes mesures reflétant une interaction entre un système biologique et un agent toxique de nature chimique, physique ou biologique.* » On distingue les marqueurs de susceptibilité, les marqueurs d'exposition et les marqueurs d'effets.

## Des questions qu'il reste à résoudre

Mais lorsque l'on constate des réponses biologiques à faible dose, cela ne signifie pas forcément que l'on est sur le chemin d'une pathologie. Certains effets biologiques sont sans effets sanitaires clairs : on parle d'effets adaptatifs (inflammation transitoire, premiers effets biologiques). À partir de quand l'effet est-il dommageable ? Cela pose, au niveau toxicologique, la question de la différence entre le normal et le pathologique [4].

Ces développements visent à mieux appréhender les risques toxicologiques et à établir des valeurs toxicologiques de référence utilisées dans les évaluations quantitatives de risques sanitaires ou pour l'élaboration de valeurs guides ou de valeurs de gestion. Le règlement européen REACH est un moteur exceptionnel pour la recherche en toxicologie. Par ailleurs, les nouveaux concepts qui se développent en toxicologie remettent en cause la démarche traditionnelle d'évaluation qualitative ou quantitative du risque sanitaire.

Au-delà des thèmes déjà développés, la thématique des faibles doses pose un certain nombre de questions qui ne sont pas encore bien prises en compte dans l'évaluation des risques :

- les relations gènes-environnement, le rôle de l'épigénétique ou des effets transgénérationnels ;
- la caractérisation des susceptibilités individuelles, ainsi que le rôle d'autres facteurs tels que les facteurs sociaux et de stress [5] ;
- la relation entre preuve toxicologique et preuve épidémiologique et l'analyse de la causalité [6] ;
- la question de l'exposition : durée d'exposition, fenêtre d'exposition... avec l'apparition de la notion d'exposome [7], qui est la mesure de toutes les expositions d'un individu durant sa vie et comment ces expositions sont liées à la santé. L'exposition d'un individu commence avant sa naissance et prend en compte les expositions environnementales et liées au travail ;
- les mélanges de substances et la question lancinante des effets des cocktails chimiques ;
- les problèmes de détection de l'effet ou de la dose toxique, notamment par rapport à un bruit de fond pas très bien défini [8] ;
- les possibles phénomènes d'interaction de l'hôte avec la substance : modification chimique par la flore intestinale, phénomènes de réparation...

La question centrale est celle de l'acceptabilité sociale, cette dernière poussant le décideur à prendre des actions de gestion comme l'interdiction de substances sans forcément faire l'analyse des risques liés aux possibles produits de substitution. Acceptabilité sociale et recherche sont aussi un élément fondamental, la caution scientifique étant remise en cause par la société civile, notamment pour les travaux d'expertise scientifique.

La notion de faible dose n'a pas fini d'évoluer. La recherche dans le domaine est très active, malgré un manque de ressources aussi bien financières qu'humaines. Les conséquences en termes d'évaluation et de gestion du risque peuvent être considérables.

## Notes

- (1) « *Alle Ding sind Gift, und nichts ohn Gift; allein die Dosis macht, das ein Ding kein Gift ist.* »
- (2) *Phénomène d'ormésis* : dose réponse théorique montrant un possible effet bénéfique à faible dose et un effet néfaste à dose plus élevée. Ce phénomène serait lié à la stimulation des défenses biologiques de l'organisme.

## Références

- [1] Chateauraynaud F., Debaz J., Fintz M., *La dose fait-elle toujours le poison ? Une analyse sociologique des mondes de la recherche et de l'expertise à l'épreuve des faibles doses*, Édition scientifiques Anses, EHESS, 2011.
- [2] Lanphear B.P., Hornung R., Khoury J., Yolton K., Baghurst P., Bellinger D.C., Canfield R.L., Dietrich K.N., Bornschein R., Greene T., Rothenberg S.J., Needleman H.L., Schnaas L., Wasserman G., Graziano J., Roberts R., Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: An international pooled analysis, *Environ. Health Perspect.*, 2005, 113(7), p. 894.
- [3] Calabrese E.J., Baldwin L.A., Toxicology rethinks its central belief. Hormesis demands a reappraisal of the way risks are assessed, *Nature*, 2003, 421, p. 691.
- [4] Canguilhem G., *Le normal et le pathologique*, PUF, 2005.
- [5] Cloughert J.E., Kubzansky L.D., A framework for examining social stress and susceptibility to air pollution in respiratory health, *Environ. Health Perspect.*, 2009, 117(9), p. 1351.
- [6] Ward A.E., The role of causal criteria in causal inferences: Bradford Hill's "aspects of association", *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 2009, 6, p. 2.
- [7] Wild C.P., Complementing the genome with an "exposome": The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005, 14(8), p. 1847.
- [8] Ronga-Pezzeret S., Payre C., Mandin C., Bonvallot N., Fiori M., Lambrozo J., Glorennec P., Prise en compte du bruit de fond chimique environnemental dans les évaluations réglementaires françaises des risques sanitaires, *Environnement, Risques & Santé*, 2010, 9(6), p. 517.



### France Wallet

est médecin et biomathématicienne. Elle exerce ses fonctions dans le domaine microbiologique au sein du Service des études médicales d'EDF\*, chargé de l'évaluation des risques sanitaires environnementaux.

\* EDF, D : France.wallet@edf.fr