

# Réflexion sur les incertitudes dans la gestion du risque

Conférence présentée à l'IRSST

le 8 novembre 2012,

dans le cadre d'un séminaire sur l'animation scientifique ayant pour thème « La gestion des risques chimiques et biologiques : du savoir au savoir-faire »

Gaétan Carrier, ing., md, Ph.D

Médecin conseil, INSPQ

# Contenu de ma présentation

- Discussion des principes, méthodes et limites de l'évaluation des risques chimiques pour la santé humaine, attribuables aux activités humaines et de leur utilisation dans la gestion du risque.
- Réflexion sur les enjeux auxquels la société est confrontée dans la gestion risque.
- Influence de l'évolution scientifique sur la mise en œuvre de l'évaluation du risque
- Exemple du progrès de la science vis-à-vis la caractérisation de certains risques et réflexion de son impact futur sur la gestion du risque.

# Analyse du risque

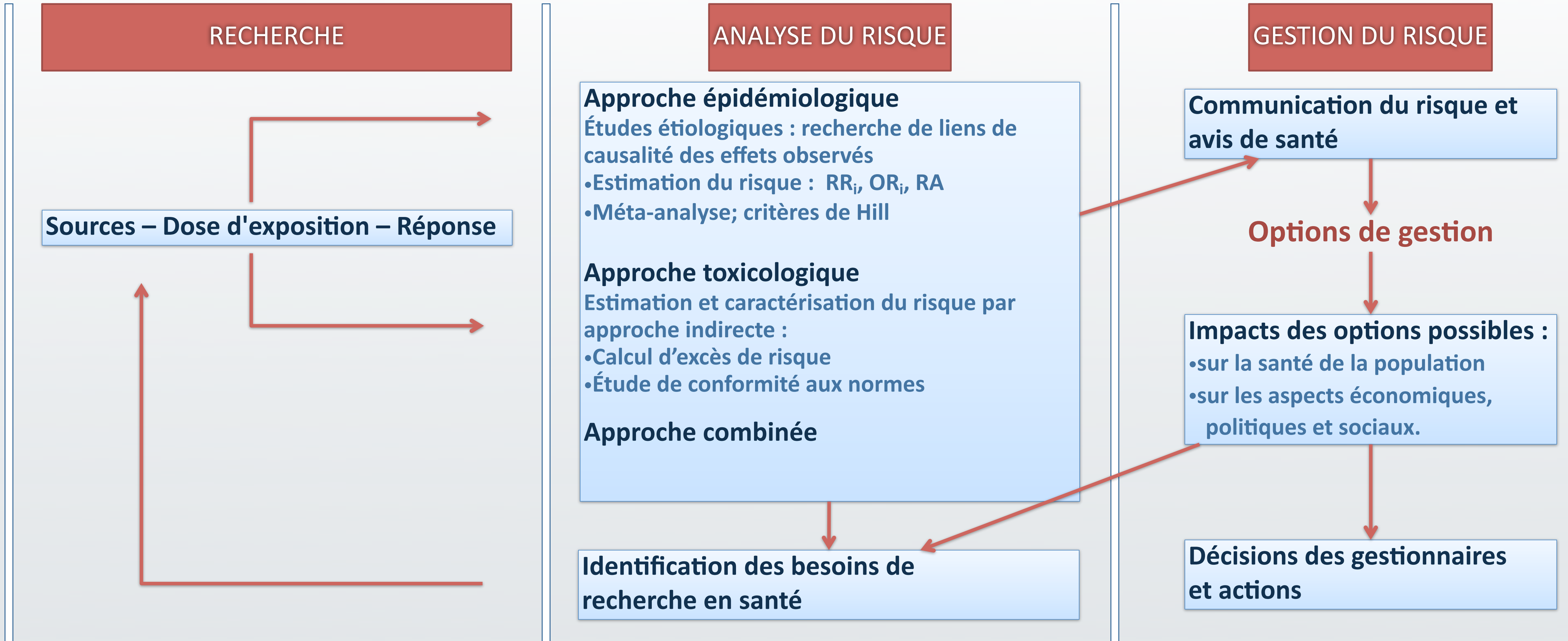
- L'analyse du risque à la santé associée à l'exposition d'une population à un agent environnemental nocif est le processus par lequel on estime, chez cette population, l'incidence ou la probabilité d'altérations de la santé attribuable à cet agent.

# Gestion du risque

- La gestion du risque s'attache à l'ensemble des choix et décisions qui permettent de mettre un individu à l'abri d'un risque, potentiel ou existant.

# Composantes du paradigme

## Recherche - Analyse du risque - Gestion du risque



# Le mot clé dans les analyses du risque est « incertitude »

- Cette incertitude est toujours présente dans les études scientifiques, à divers degrés.
- Est particulièrement inconfortable pour le décideur.
- Peut être vécue avec anxiété, voire avec angoisse par les citoyens.

# Dilemme

## Comment agir sans être parfaitement sûr ?

- C'est pour y répondre qu'est née, à la fin des années 1970 l'approche de l'évaluation des risques; elle s'est développée au cours des années 1980
- Objectif : mieux les gérer.

# Approches de gestion du risque

- Voir au développement de normes, s'assurer de leur mise à jour et de leur application.
- Gérer en fonction des résultats d'une analyse du risque et de la prise en compte de facteurs socio-économiques et politiques.
- Appliquer le principe de précaution dans des situations exceptionnelles :
  - degré d'incertitude élevé;
  - manque de preuves scientifiques clairement établies sur le lien causal;
  - les risques peuvent être si élevés et les coûts d'une action correctrice future si importants que la prévention est préférable.



# Défis méthodologiques des analyses du risque chimique

- L'essentiel des problèmes à gérer concerne la toxicité chronique provoquée par de faibles expositions.
- L'incidence des effets est généralement faible.
- L'évaluation de l'exposition peut être très difficile.
- Les symptômes et signes cliniques apparaissent après un délai qui peut atteindre plusieurs années pour les maladies comme le cancer ou les atteintes du système nerveux.
- Les maladies sont rarement spécifiques aux contaminants analysés.
- Les causes des maladies sont multifactorielles avec une intrication de facteurs endogènes et exogènes.

# Développement de normes

- Effets considérés avec seuil
  - Détermination de seuils critiques d'apparition d'effets
  - Facteurs de correction pour tenir compte des incertitudes
- Effets considérés sans seuil
  - Niveau de risque virtuellement acceptable

# Limites et incertitudes reliées à l'approche des effets avec seuil

- Pour plusieurs agents et pour plusieurs type d'effets, il est souvent admis qu'il existe un seuil sous lequel il y a absence d'effet (NOEL ; NOAEL).
- Afin de tenir compte du caractère incomplet des données disponibles pour fixer un tel seuil chez l'humain, en particulier chez les personnes les plus vulnérables de la population, pour définir une norme ( $C_{ref}$ ,  $D_{ref}$ , DJA), les organismes de réglementation proposent d'ajouter une « marge de sécurité » au seuil sous lequel il y a absence d'effet (NOEL ; NOAEL). On divise ce NOEL ou NOAEL par cette marge de sécurité pour définir la norme.
- Les marges de sécurité utilisées par défaut sont souvent questionnables (10-10-10; 10-10-2; etc). Elles ont le mérite d'aller dans le sens d'une approche prudente.

# Création du principe de dose seuil

- Déjà, dans les années 1950, les toxicologues développèrent des approches pour définir des limites d'exposition visant à protéger la santé humaine.
- Ils étaient guidés par le principe que toute substance peut devenir nocive au-delà d'une certaine dose d'exposition et que les effets nocifs peuvent être évités si on s'assure de faire en sorte que cette dose ne soit pas dépassée
- Les scientifiques de la Food and Drug Administration (FDA), des États-Unis, ont proposé une procédure pour établir des limites d'exposition quotidienne acceptable aux résidus de pesticides et additifs dans l'alimentation.

Cette procédure visait à déterminer, à l'aide d'expériences chez l'animal, les fameux seuils bien connus suivants :

- La **Dose Sans Effet Observé** « DSEO » ou No Observed Effect Level « **NOEL** » des Anglo-saxons.
- La **Dose Sans Effet [Nocif] Observé** « DSENO » ou No Observed [Adverse] Effect Level « **NOAEL** ».
- La **Dose Minimale entraînant un Effet Observé** « DMEO » ou - le Lowest Observed Effect Level « **LOEL** » des Anglo-saxons des Anglo-saxons.
- La **Dose Minimale entraînant un Effet Nocif Observé** « DMENO » ou - le Lowest [Adverse] Observed Effect Level « **LOAEL** » des Anglo-saxons.

# Détermination de la DSEO et de la DMEO à partir d'études expérimentales

	Concentrations en mg/m <sup>3</sup>			
	0	25	50	100
Nombre d'animaux sans effet	83	45	45	40
Nombre d'animaux avec effet	3	4	7	10
Total d'animaux	86	49	52	50
% d'animaux atteints	3.61 %	8.2 %	13.5 %	20 %

# Détermination du NOAEL et LOAEL

	<b>Concentrations en mg/m<sup>3</sup></b>			
	<b>0</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>100</b>
Nombre d'animaux sans effet	83	45	45	40
Nombre d'animaux avec effet	3	4	7	10
Total d'animaux	86	49	52	50
<b>% d'animaux atteints</b>	<b>3.61 %</b>	<b>8.2 %</b>	<b>13.5 %</b>	<b>20 %</b>
<b>Test de l'écart-réduit (z)</b>		<b>p = 0.118</b>	<b>p = 0.035</b>	<b>p = 0.009</b>
Décision au seuil de confiance $\alpha = 5 \%$		NOAEL	LOAEL	

# Limites de détermination de seuils critiques

- Incertitude dans laquelle on se trouve devant la possibilité que la DSENO (NOAEL) pourrait être plus basse encore sous des conditions expérimentales différentes.
- En effet, pour une expérience donnée, la DSENO sera forcément l'une des doses expérimentales testées; sa valeur dépendra donc du protocole utilisé (l'espacement des doses, par exemple), du nombre d'animaux et du nombre de groupes de doses testés.



# Limites des seuils (suite)

## Dose repère (benchmark)

- Avec l'approche précédente, une quantité d'information importante est perdue concernant la relation dose-effet.
- C'est la raison pour laquelle certains auteurs proposent d'ajuster un modèle R-D-R à l'ensemble des données et d'établir les normes sur la base d'une dose repère (benchmark dose).  
Ex. : le niveau correspondant à la dose pour laquelle le modèle, ajusté aux données expérimentales, estime un excès de 1 % ou 5 % d'effet chez la population exposée.

# Effet sans seuil :

## Concept du risque acceptable

- Généralement applicable aux cancers.

# Effets cancérogènes

- Hypothèse sans seuil : le risque d'excès de cancers dans la population exposée à l'agent à l'étude p/r à l'incidence observée dans la population non exposée, augmenterait avec l'augmentation de la dose dès que celle-ci est non nulle.
- Le risque associé à la dose nulle,  $P(d_0)$  = Risque de base  
Excès de risque (risque attribuable) à la  $d_x$  =  $P(d_x) - P(d_0)$

# Effets cancérogènes (suite)

- Ce concept d'absence de seuil pour une substance potentiellement cancérogène s'appuie sur l'hypothèse qu'une seule mutation de l'ADN est suffisante pour induire un cancer et que le risque qu'une mutation cancérogène se produise est non nul pour une seule exposition à cette substance au-delà de la dose zéro.
- Diverses hypothèses sont proposées pour expliquer le comportement des substances chimiques cancérogènes à faibles doses, ce qui a donné lieu au développement de plusieurs modèles de R-D-R pour estimer ces risques.

# Effets cancérogènes (suite)

- Cette notion d'absence de seuil a amené plusieurs organismes, dont le mandat est de protéger la santé, à proposer un nouveau concept pour gérer ces risques potentiels :

- La dose virtuellement sûre (DVS)

La dose correspondant à un excès de risque attribuable au facteur étudié qui est considérée acceptable socialement.

- ERCA : excès de risque considéré acceptable socialement :

C'est le risque additionnel, attribuable spécifiquement au facteur de risque à l'étude, que la société est prête à accepter.

L'US.EPA propose un excès de risque égal à 1 cas/10<sup>6</sup> ou à 1 cas/10<sup>5</sup> personnes exposées (vie entière).

# Incertitudes reliées à l'évaluation du risque de cancer

- Les données disponibles montrant un risque réel proviennent d'études où l'exposition est relativement élevée (études animales + fréquentes).
- La validation des résultats de l'excès de risque calculé à l'aide de modèles d'extrapolation « hautes doses – faibles doses » proposés pour établir la DVS est pratiquement hors d'atteinte pour les expositions à très faibles doses.

# Choix des études à utiliser dans le modèle

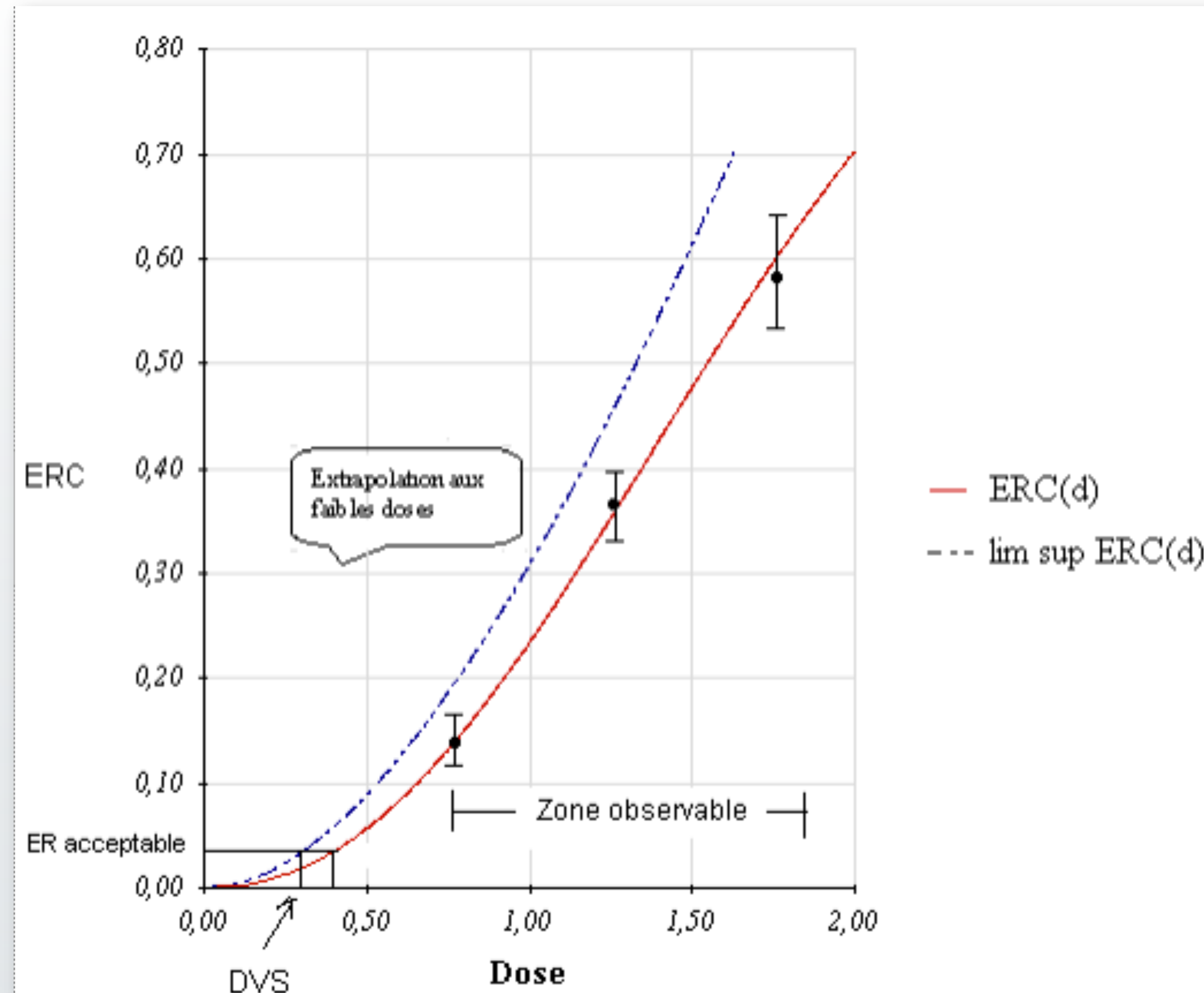
- L'analyste est évidemment contraint d'utiliser les données des études épidémiologiques ou toxicologiques disponibles avec leurs limites.
- Le choix varie selon plusieurs facteurs :
  - qualité et méthode de l'évaluation de l'exposition, de l'évaluation des effets;
  - de la puissance des études;
  - du contrôle de facteurs confondants et/ou modifiants en présence, etc.
- Lorsque les études animales sont les seules disponibles, cela entraîne des incertitudes additionnelles en extrapolant, à l'humain, les résultats des estimations modélisées pour l'animal.

# Du point de vue de la santé publique

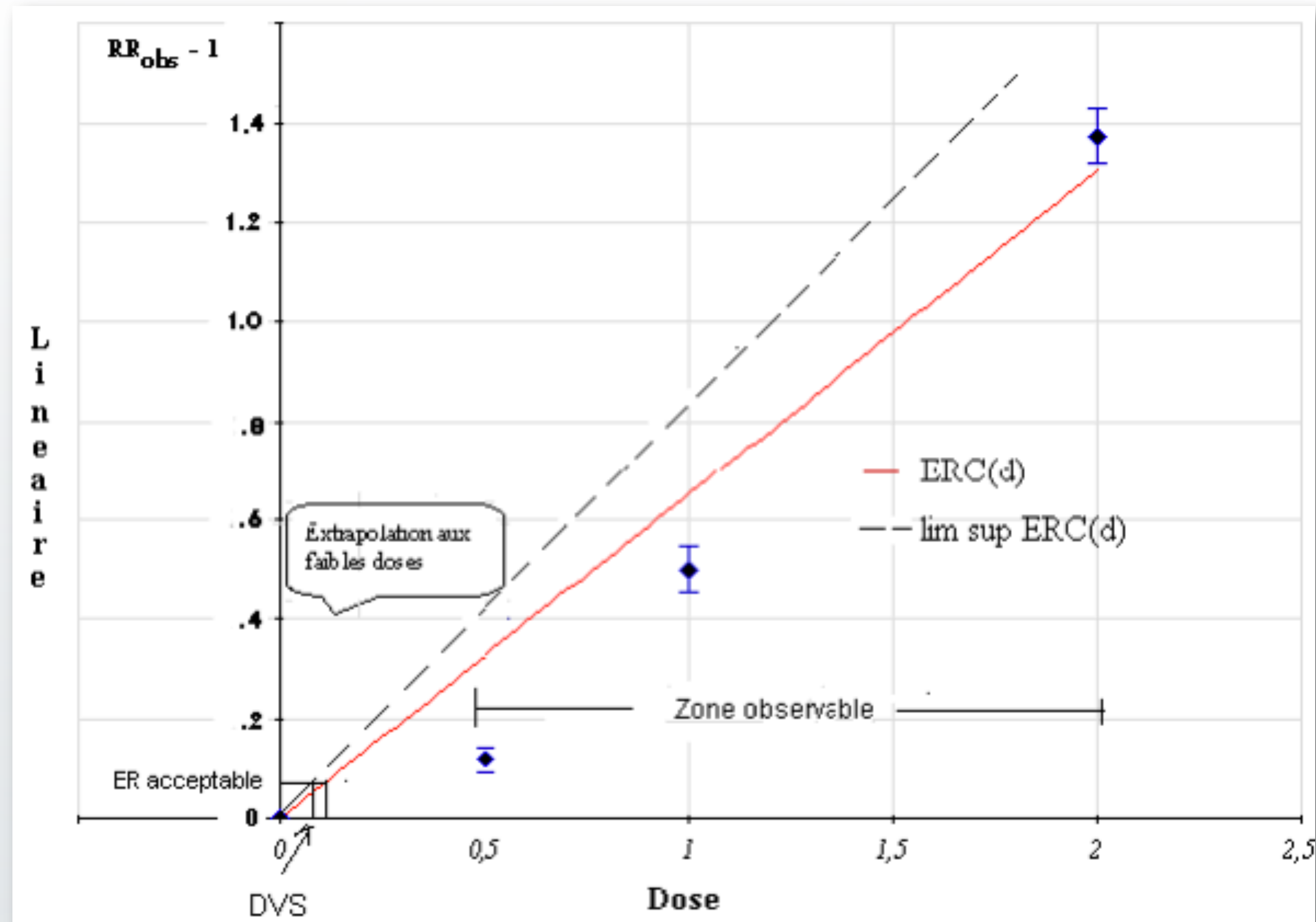
- Devant tant d'incertitudes, pour calculer une DVS à un excès de risque considéré socialement acceptable (ERCA), plusieurs organismes de gestion de risque préconisent une approche prudente en utilisant un modèle d'estimation conservateur.
- L'US.EPA propose d'utiliser;
  - par défaut, la procédure de linéarisation du modèle multistage,
  - ou, en présence de données épidémiologiques, un modèle linéaire simple.
  - ces deux modèles ont en commun de s'appuyer sur l'hypothèse d'absence de seuil.



# Extrapolation de l'excès de risque de cancers (ERC) de hautes à faibles doses : effets stochastiques



# Extrapolation de l'excès de risque de cancers de hautes à faibles doses : modèle de régression linéaire



# U.S. EPA Hypothèse par défaut pour estimer le risque de cancers chez l'humain

- L'humain est aussi sensible que l'espèce la plus sensible, le tissu cible le plus sensible, ou la lignée animale la plus sensible testée.
- Toutes les substances chimiques agissent comme les radiations ionisantes à faibles niveaux d'exposition, c.-à-d. que l'absorption d'une seule molécule augmente la probabilité d'induction de cancer (absence de seuil).
- Ce dernier critère suppose qu'il y a une interaction directe avec l'ADN et une réponse linéaire à très faible dose.

Exemple d'application du MS

**Formaldéhyde**

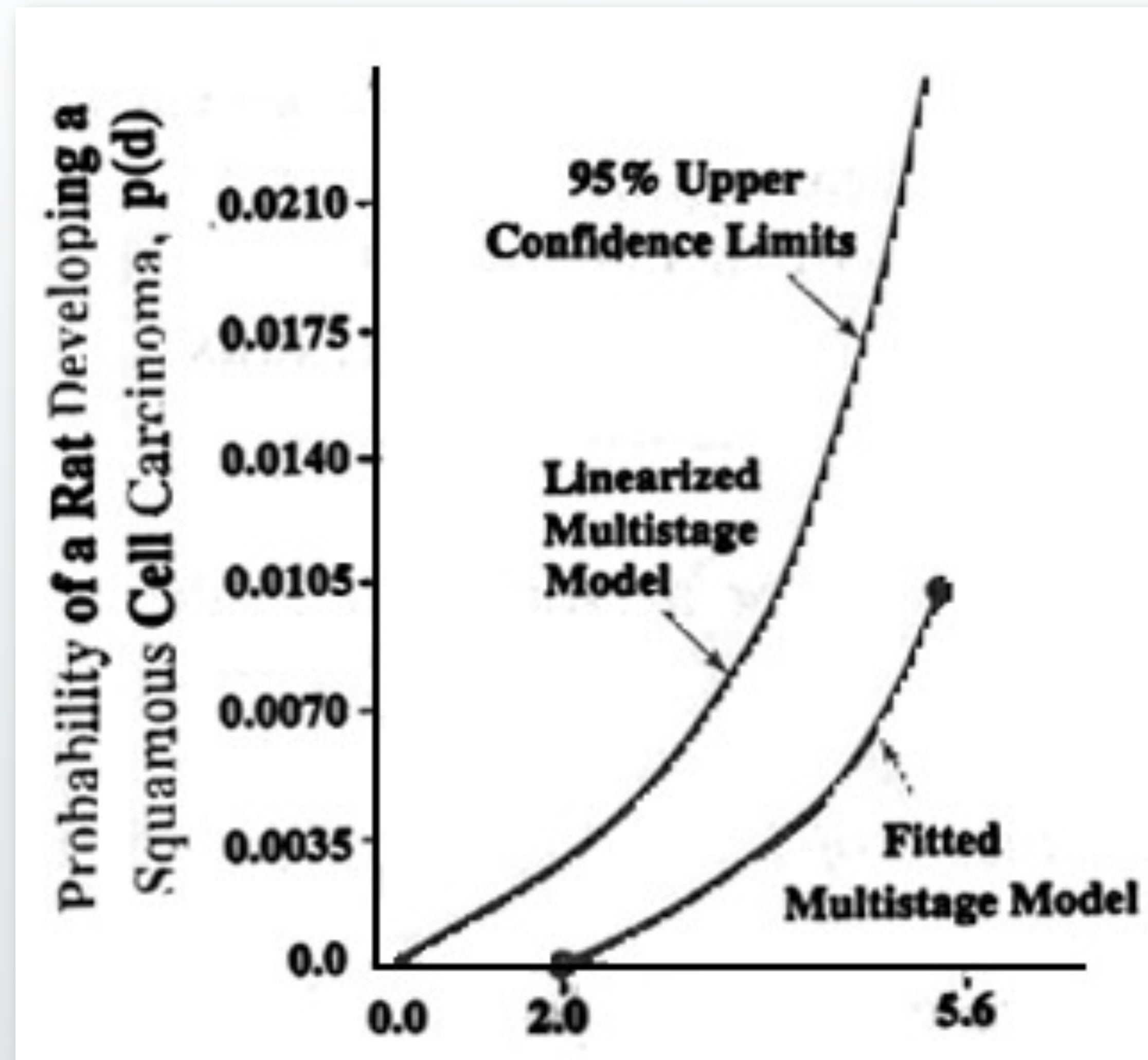
# Étude de cancers de la cavité nasale

4 groupes de rats exposés par inhalation 6 heures\ jour, 5 jours\semaine, pendant 24 mois, au formaldéhyde

Dose (ppm / jour)	N tumeurs / N animaux
0.0	0 / 199
2.0	0 / 200
5.6	2 / 200
14.3	103 / 199

# Probabilité de développer un cancer de la cavité nasal chez le rat exposé au formaldéhyde

## Procédure EPA



Pour un  $ERC = 10^{-6}$

$DVS_{MS} = 0.163 \text{ ppm}$

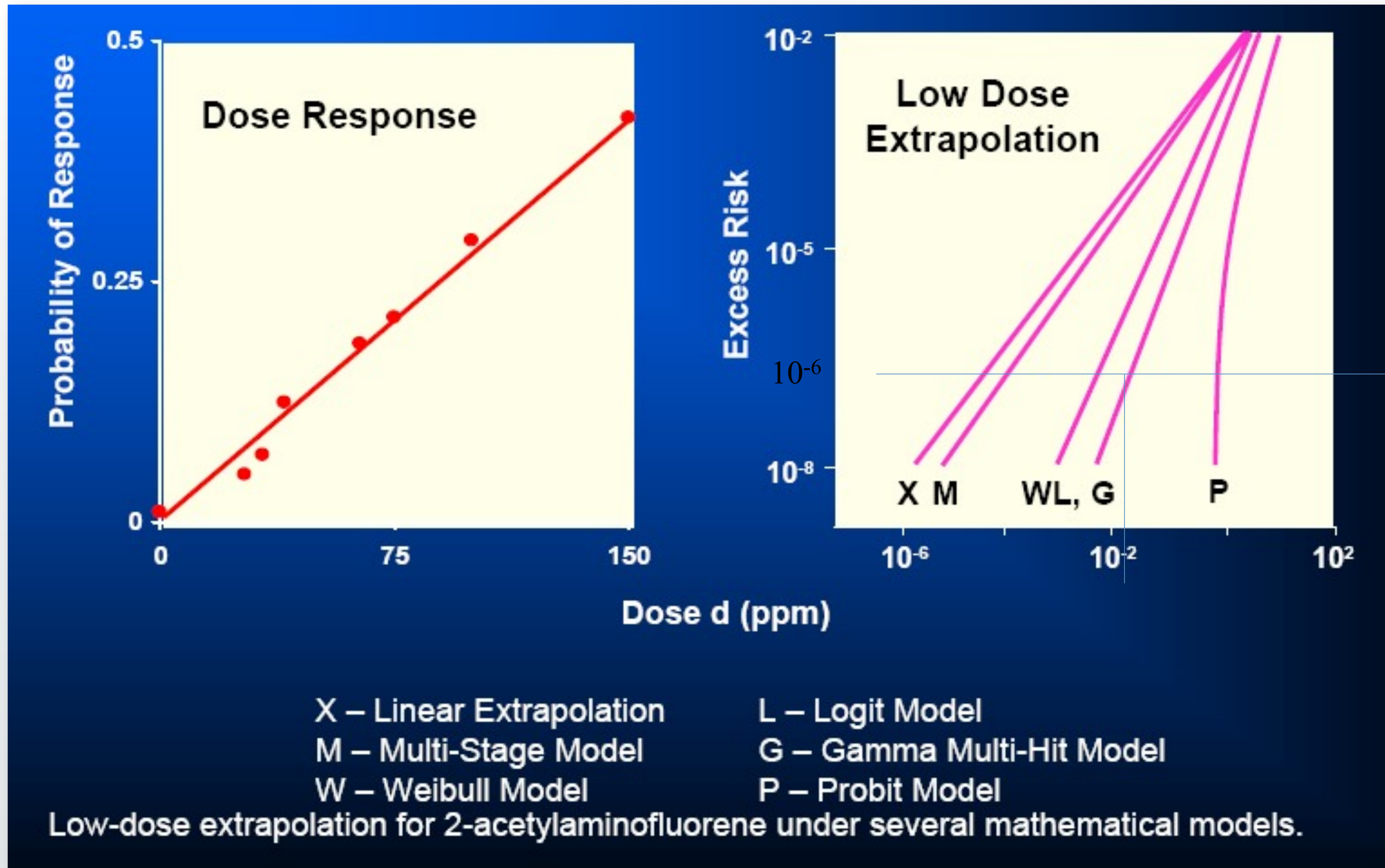
ou 163 000 ppb

$DVS^* = 0.000827 \text{ ppm}$

ou 827 ppb

\*  $DVS$  calculée avec la procédure de linéarisation

# Extrapolation HD -FD



## Dose repère (exemple)

- Fitzgerald DJ, Roberson NI. «Development of a tolerable daily intake for N-nitrosodimethylamine using a modified benchmark dose methodology». J .Toxicol Environ Health A. 2007 Oct;70(19):1670-8.
- Environmental Health Service, Department of Health, Adelaide, South Australia, Australia. [jim.fitzgerald@health.sa.gov.au](mailto:jim.fitzgerald@health.sa.gov.au)



# Dose repère (Benchmark)

*N*-Nitrosodimethylamine (NDMA) is an environmental contaminant that has recently been detected in Australian drinking-water supplies and that is principally generated in chloramination systems. NDMA is acutely toxic to humans at high doses, is genotoxic after cytochrome P-450 metabolism, and is carcinogenic in several animal species. An extremely large lifetime cancer dose-response study reported by Peto and colleagues (1984, 1991a, 1991b) of NDMA in drinking water given to rats is used in risk assessment by various jurisdictions. We have recently reported on use of an Australian modified benchmark dose (mBMD) methodology for developing tolerable daily intakes (TDIs) and guideline values for environmental carcinogens based on cancer dose response in the low-dose region, and have applied this to the NDMA rat liver tumor data. The application of a suite of mathematical models to the incidence data for hepatocellular carcinomas and hemangiosarcomas, followed by arithmetic and exponential-weight averaging of the 5% extra risk dose (mBMD<sub>0.05</sub>) for the various models, produced an mBMD<sub>0.05</sub> range of 0.020–0.028 mg/kg/d. This was then divided by a range of modifying factors to account for seriousness of the carcinogenic endpoint, adequacy of the database, and inter- and intraspecies differences, generating a TDI range of 4.0 to 9.3 ng/kg/d. This may be employed in developing guideline values for NDMA in environmental media.

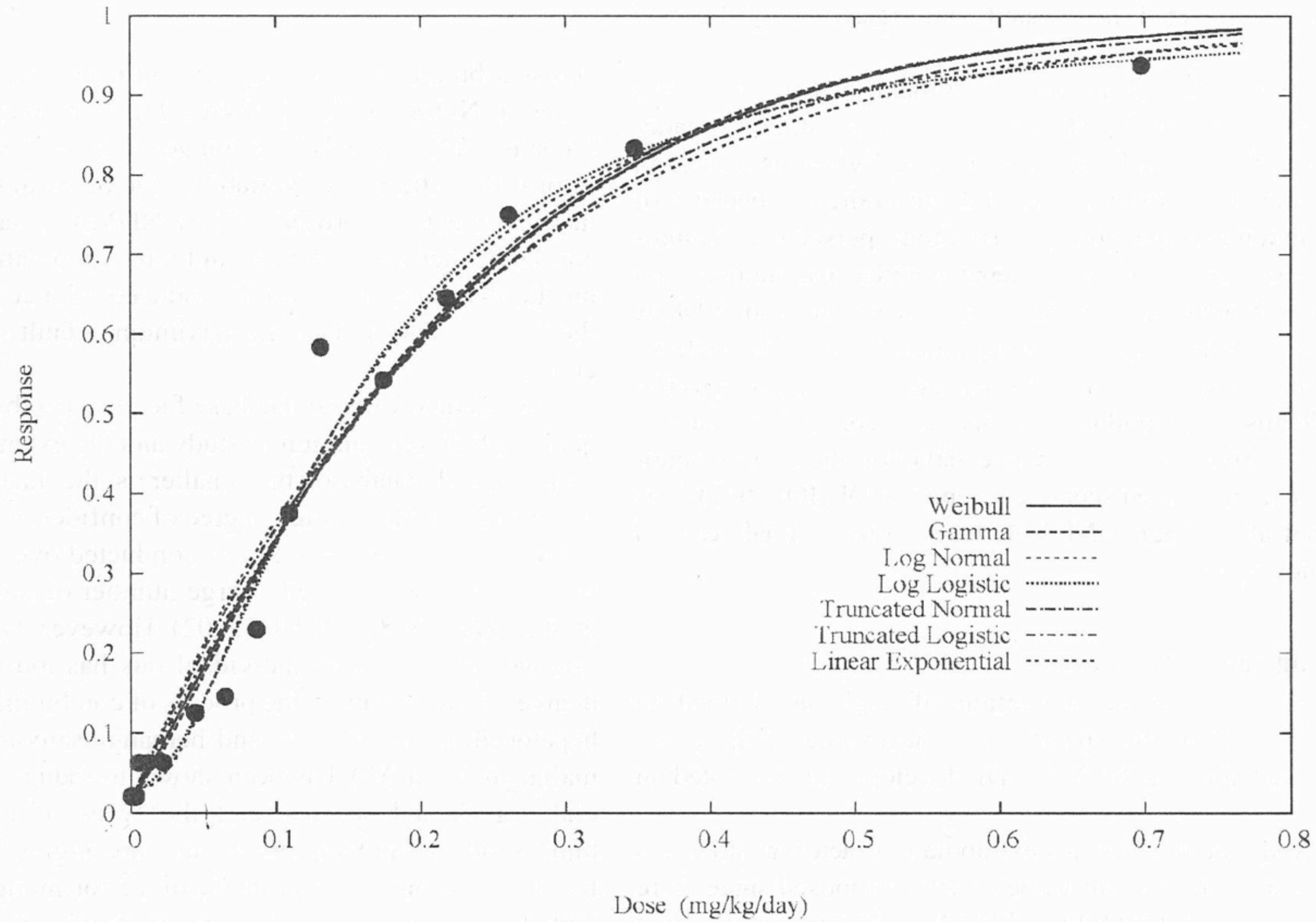
**TABLE 1**  
 NDMA Dosing and Male Rat Liver Tumor Incidence Data  
 Used in mBMD Modeling<sup>a</sup>

NDMA concentration in water (ppm)	NDMA dose (mg/kg/d)	Liver tumor incidence <sup>b,c</sup>
Zero	Zero	4/192
0.033	0.001	1/48
0.066	0.003	1/48
0.132	0.005	3/48
0.264	0.011	3/48
0.528	0.022	3/48
1.056	0.044	6/48
1.584	0.065	7/48
2.112	0.087	11/48
2.640	0.109	18/48
3.168	0.131	28/48
4.224	0.174	26/48
5.280	0.218	31/48
6.336	0.261	36/48
8.448	0.348	40/48
16.896	0.697	45/48

<sup>a</sup>Dosing details from Peto et al. (1991a, 1991b).

<sup>b</sup>Combined hepatocellular carcinomas and hemangiosarcomas.

<sup>c</sup>Data on individual tumor types, as derived from the original PhD thesis by P. Brantom (WHO, 2002).



**FIG. 1.** Plotted NDMA dose-response data for male rat liver malignant tumors (hepatocellular carcinomas with hemangiosarcomas) and seven fitted models.

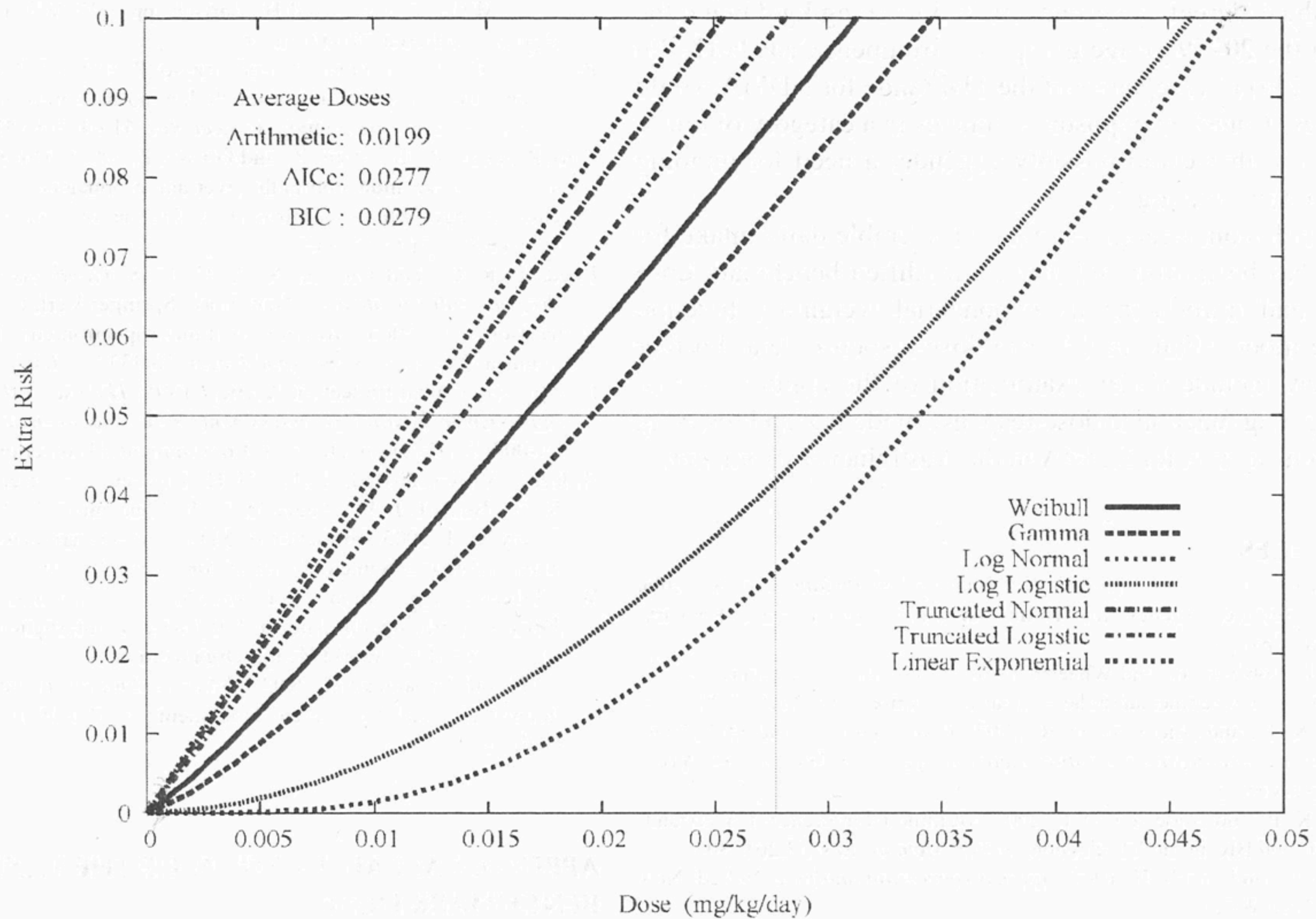


FIG. 2. Low-dose region of Figure 1 modeled data, extrapolated to zero to reveal extra risk and showing the  $mBMD_{05}$  averaged doses.

**TABLE 2**

mBMD<sub>05</sub> for Modeled Male and Female Rat Liver Tumor  
Incidence Data

Tumor grouping <sup>a</sup>	mBMD <sub>05</sub> (mg/kg/d)	
	Arithmetic average	AIC <sub>c</sub> /BIC average <sup>c</sup>
Male:		
HCC	0.0299	0.0371
Combined <sup>b</sup>	0.0199	0.0278
Female:		
HCC	0.0910	0.0836
Combined	0.0876	0.0739

<sup>a</sup>HCC, hepatocellular carcinomas.

<sup>b</sup>HCC with hemangiosarcomas, as modeled in Figure 1.

<sup>c</sup>AIC<sub>c</sub> and BIC estimates were very similar, and were averaged.

**TABLE 3**Modifying Factors Used for NDMA-TDI Calculation<sup>a</sup>

Factor	Range of value	NDMA value
Interspecies extrapolation	≤ 1–10	3–5
Intraspecies variability	1–10	10
Database adequacy	1–2 (high)	2
	3–7 (medium)	
	8–10 (low)	
Malignancy	3–10	10
Genotoxicity	1–5	5
Overall factor		3000–5000

<sup>a</sup>See NHMRC (1999).

NDMA rat liver tumor data. The application of a suite of mathematical models to the incidence data for hepatocellular carcinomas and hemangiosarcomas, followed by arithmetic and exponential-weight averaging of the 5% extra risk dose ( $mBMD_{0.05}$ ) for the various models, produced an  $mBMD_{0.05}$  range of 0.020–0.028 mg/kg/d. This was then divided by a range of modifying factors to account for seriousness of the carcinogenic endpoint, adequacy of the database, and inter- and intraspecies differences, generating a TDI range of 4.0 to 9.3 ng/kg/d. This may be employed in developing guideline values for NDMA in environmental media.

Progrès de la science vis-à vis certains risques et réflexion  
de son impact futur sur la gestion du risque

**Exemple: La cancérogénèse**



# La cancérogénèse

- Ensemble de phénomènes ou d'événements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique normal en tissu cancéreux.

# La cancérogénèse : un processus complexe

- Grâce à l'évolution de la génétique des dernières années, on connaît beaucoup mieux les processus impliqués dans la cancérogénèse.
- L'étude du génome des cellules tumorales humaines révèle un nombre de modifications génétiques (mutations) et épigénétiques beaucoup plus grand que celui auquel on s'attendait.
  - Fred Bond (2008). Principles of cancer genetics Springer. 325 pages
  - M. Tubiana, C. R. Biologies 331 (2008)

# Mutation génétique

- Les mutations sont des « erreurs de copie » du matériel génétique.

# Cellules

- La cellule est l'élément de base du vivant.
- Notre organisme se compose d'environ 60 000 milliards de cellules.
- Chaque jour, 200 milliards de cellules meurent et sont remplacées par 200 milliards de nouvelles cellules.
- Chaque nouvelle cellule saine remplit exactement la même fonction que la cellule morte qu'elle remplace.

# Cancer : maladie génétique

- Une maladie génétique complexe, causée par un processus de type stochastique.
- Touche davantage les tissus dont le renouvellement cellulaire est élevée.
- Une centaine de maladies complexes qui évoluent différemment en fonction du type cellulaire.
- Variabilité en fonction de l'âge de la survenue, du taux de croissance, du pronostic et de la réponse aux traitements.
- Au niveau moléculaire, les cancers présentent des caractéristiques communes qui permettent de les regrouper en une seule famille de maladies.
- Toutes les cellules d'un cancer primaire touchant un tissu ou un organe d'un patient ont pour origine une cellule unique.

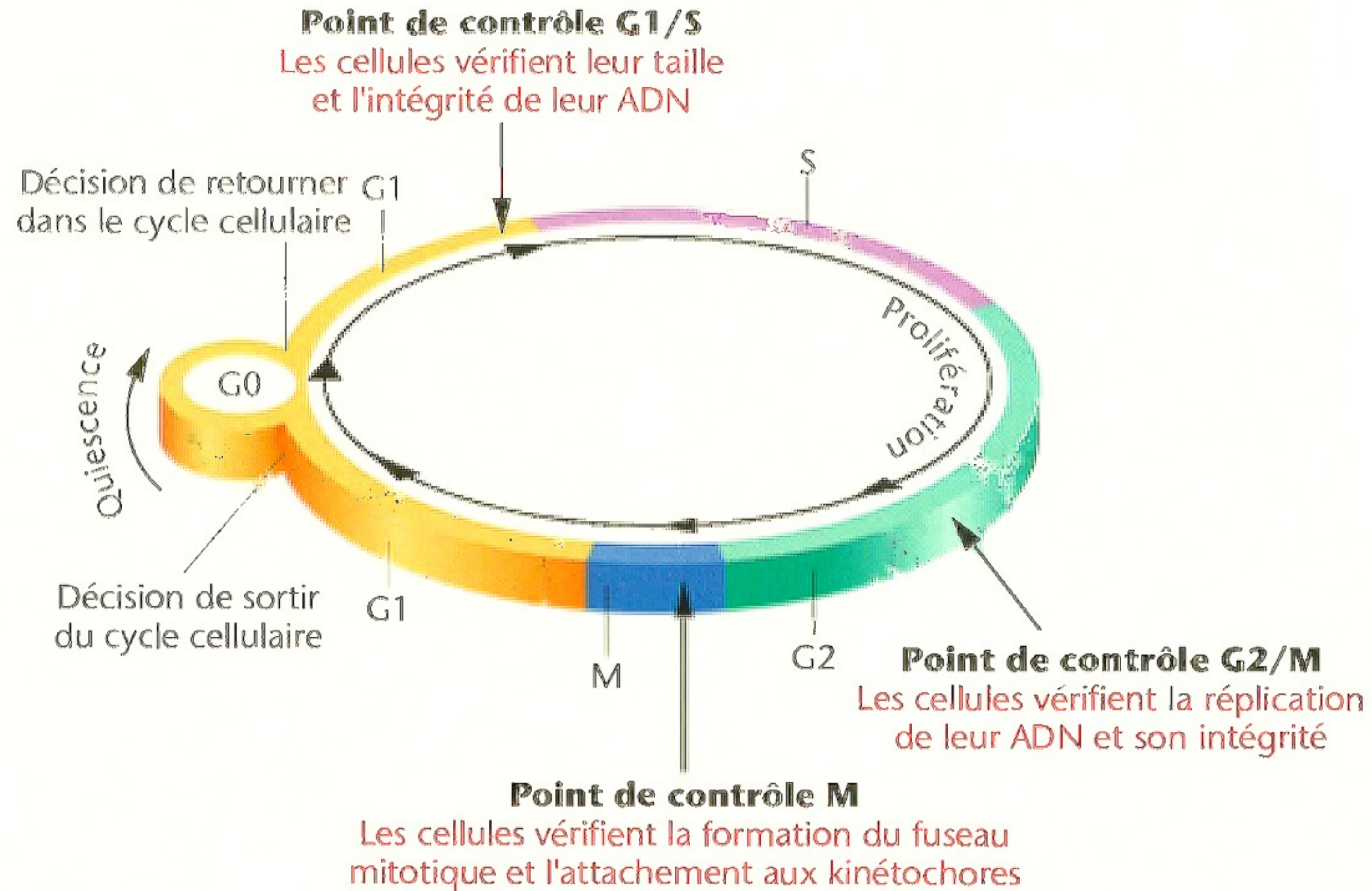
# Caractéristiques des cellules cancéreuses

- **Immortalité** : les cellules cancéreuses se reproduisent à l'infini.
- **Indépendance** : elles ne respectent plus les « lois » de l'organisme et n'obéissent plus aux messages de leurs voisines.
- **Incapacité à fabriquer des cellules spécialisées (de se différencier).**
- **Capacité d'infiltration et de migration.**
- **Capacité de créer un réseau de nouveaux vaisseaux sanguins.**

# Les mutations cancéreuses affectent les fonctions cellulaires

- Le cycle cellulaire
  - Taux de division cellulaire
  - La différenciation
  - La réparation de l'ADN
- Les interactions cellulaires

# Le cycle cellulaire



**FIGURE 18.7** Des points de contrôle surveillent la progression de la cellule au cours du cycle cellulaire.



# À l'issue d'une altération du génome

- Il y a trois possibilités :
  - Réparation fidèle : la cellule est redevenue normale
  - Mort : la cellule est éliminée
  - Persistance d'une mutation non réparée et la cellule survit.

# Gènes de protection de la cellule

- Presque le tiers des gènes d'une cellule de mammifère est consacré à ses mécanismes de protection :
  - contrôle du fonctionnement normal;
  - mécanisme de défense.

# Altérations nécessaires à la transformation d'une cellule saine en une cellule maligne

- Transformation d'un proto-oncogène en un oncogène : affectent le taux de divisions cellulaires et la différenciation cellulaire.
- Inhibition d'un ou de plusieurs gènes suppresseurs ou anti-oncogènes.
  - Ce qui empêche l'apoptose ou la réparation de se produire.
  - Blocage de l'érosion des télomères (immortalise la division cellulaire).  
c.-à-d., bloque le système de sénescence qui normalement entraîne la mort cellulaire après un nombre défini de mitoses.
- Rend insensible aux signaux inhibiteurs de surface.
- Acquisition des propriétés d'angiogénèse et d'un pouvoir invasif.

# Apoptose et cancer

- De nombreux gènes, notamment le p53, le p16 sont impliqués dans cette réponse apoptotique. Cette autodestruction de la cellule, dont le génome a été altéré, est le résultat d'un enchaînement d'événements précisément régulé.
- La perte d'apoptose par mutation de ces gènes joue un rôle très important dans la cancérogenèse.

# Le choix entre réparation et apoptose

- Il semble déterminé par le nombre de lésions dans la cellule et les cellules voisines.
  - Quand le nombre de cellules lésées est faible, l'apoptose semble privilégiée.
  - Inversement, quand il est élevé, la réparation est priorisée.
- Ce qui suggère fortement une réponse non-linéaire à faibles doses.

# Conclusion

- L'évaluation des risques à faibles doses n'est pas exempte d'incertitude, ce qui peut parfois compliquer considérablement la gestion de certains risques chimiques.
- De là l'importance de développer des outils permettant de réduire et même de borner ces zones d'incertitudes. En attendant, on peut comprendre le besoin des responsables de la santé publique de proposer des procédures par défaut pour gérer certains risques.