

Le mot du mois

Seuil

> Le terme «seuil» désigne à la fois la pièce de bois ou de pierre au bas de la porte que l'on franchit pour entrer dans la maison, le commencement d'une période («au seuil de la vieillesse») et, pour les physiologistes et les toxicologues, la dose limite au-dessus de laquelle un effet mesurable apparaît. C'est donc la frontière entre ce que l'on connaît par l'observation ou l'expérience et ce que l'on essaie de concevoir. En effet, le seuil existe-t-il vraiment, ou est-il simplement le reflet de notre incapacité à mesurer des phénomènes de faible intensité? Le problème est essentiel, en particulier dans deux domaines: la prévision du risque et la détermination des concentrations en toxiques admissibles dans l'environnement ou l'alimentation.

La manière la plus simple de traiter la question a été de postuler l'existence d'un effet linéaire sans seuil. Dans cette hypothèse, l'effet aux faibles concentrations peut être calculé en extrapolant vers le bas la relation dose-effet dans sa partie linéaire. Par exemple, on peut supposer que l'augmentation de la fréquence des cancers observée pour des irradiations supérieures à 500 mSv (milliSievert) persiste (pente identique) aux faibles niveaux d'irradiation; dans ce cas, toute irradiation, même minime, d'une population importante pourrait conduire à l'apparition d'un grand nombre de cancers, puisqu'un facteur de proportionnalité même très faible serait appliqué à un nombre élevé d'individus.

Cependant, l'expérience de l'emploi des armes nucléaires au Japon et de l'accident de Tchernobyl a montré que l'utilisation de la relation linéaire sans seuil conduisait, dans le domaine des irradiations, à des évaluations erronées. En outre, les progrès en radiobiologie nous ont appris l'importance des mécanismes de réparation de l'ADN et d'adaptation, qui sont capables de protéger le génome aux faibles doses. Un seuil existerait donc réellement ou, plus précisément, les événements se produisant en dessous du seuil ne seraient pas ceux qu'on attend du maintien de la relation linéaire aux faibles doses. La courbe serait ainsi en forme de U ou de J, avec une phase d'augmentation de l'effet précédée par une phase initiale d'inhibition attribuée à une réponse de surcompensation à la perturbation de l'homéostasie, les faibles doses d'irradiation stimulant les

mécanismes de défense contre les mutations (détoxification des radicaux libres de l'oxygène, réparation de l'ADN, élimination des cellules atteintes par apoptose ou réaction immunitaire, etc.). Baptisé *hormesis*, du grec *hormès* («départ», «phase initiale»), ce phénomène se traduit par une inversion des effets aux faibles doses. Un exemple frappant est celui de l'influence de l'exposition au radon naturel sur la survenue de cancers chez l'enfant au Royaume-Uni. Si l'augmentation de l'exposition au radon ou au rayonnement gamma n'est pas associée à une augmentation du risque relatif de cancer, il existe même une gamme de concentrations pour lesquelles on observe une diminution du risque de cancer. Cette partie de la courbe est toutefois difficile à analyser, en raison de la faiblesse des différences enregistrées et des limites de sensibilité des méthodes analytiques.

Comment donc fixer les concentrations en toxiques admissibles dans notre environnement ou notre alimentation, c'est-à-dire les concentrations ne présentant aucun danger pour les populations? Autrefois, les toxicologues, soucieux déjà du principe de précaution, divisaient par 100 la plus faible dose toxique, estimant ainsi s'assurer une marge suffisante de sécurité. En fait, cette mesure empirique ne remplace pas l'étude cas par cas: fixer trop bas la concentration admissible entraîne des mesures inutiles et coûteuses, et conduit aussi à inquiéter les populations pour des risques probablement inexistantes. Être trop laxiste ouvre en revanche la porte au laisser-aller et à de possibles accidents. Et la question, loin d'être résolue, se complique encore si l'on considère le poids essentiel que représente également la durée d'exposition à un toxique.

Le seuil, considéré comme une frontière (*limen*) séparant le maléfique (supraliminaire) de l'absence de risque ou de la bienfaisante réponse adaptatrice (subliminaire), est donc bien difficile à définir. Il doit être revu périodiquement à la lumière des connaissances, et constitue ainsi plutôt une règle de conduite provisoire qu'une valeur définitivement fixée. Quant au seuil de cette nouvelle année, franchissons-le avec enthousiasme. ♦

Raymond Ardaillou



Inserm U.489, Hôpital Tenon,
4, rue de la Chine,
75970 Paris Cedex 20, France.

raymond.ardaillou@tnn.ap-hop-paris.fr