



Modèles d'effets, effets des modèles

Calcul des doses et pouvoir industriel dans la gouvernance des produits chimiques

Modelling effects, and the effect of modelling. Dose calculation and industrial power in the governance of chemical products

Modelos de efectos, efectos de modelos. Cálculo de las dosis y de la poder industrial en la gobernanza de los productos químicos

David Demortain



Édition électronique

URL : <http://journals.openedition.org/rac/2572>

ISSN : 1760-5393

Éditeur

Société d'Anthropologie des Connaissances

Référence électronique

David Demortain, « Modèles d'effets, effets des modèles », *Revue d'anthropologie des connaissances* [En ligne], 13-4 | 2019, mis en ligne le 01 décembre 2019, consulté le 14 avril 2020. URL : <http://journals.openedition.org/rac/2572>

Ce document a été généré automatiquement le 14 avril 2020.



Les contenus de la *Revue d'anthropologie des connaissances* sont mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Modèles d'effets, effets des modèles

Calcul des doses et pouvoir industriel dans la gouvernance des produits chimiques

Modelling effects, and the effect of modelling. Dose calculation and industrial power in the governance of chemical products

Modelos de efectos, efectos de modelos. Cálculo de las dosis y de la poder industrial en la gobernanza de los productos químicos

David Demortain

Introduction

- 1 Sous l'égide du concept de risque s'est développée une expertise calculatoire, issue des premières mathématiques probabilistes (Desrosières, 1992 ; Bernstein, 1996) et visant à mettre en chiffres la probabilité d'être exposé à tel ou tel danger, et les conséquences de cette exposition. La discipline de l'analyse des risques a pris forme parallèlement en médecine et épidémiologie (Schlich, 2004 ; Peretti-Wattel, 2004), dans le domaine des radiations et de la gestion de la technologie nucléaire (Boudia, 2014 ; Nash, 2017), de la sécurité industrielle ou de l'exposition aux substances chimiques dans l'environnement naturel ou l'environnement de travail (Boudia & Demortain, 2014, 2015). Elle induit de classifier, mesurer et agréger – trois opérations constitutives de la quantification dans nos sociétés (Mennicken & Espeland, 2019). Elle implique aussi de chiffrer les risques dans des situations que les données ne renseignent pas. Cela est fait au moyen de modèles computationnels, dont on fait varier les paramètres pour simuler des situations variées du point de vue de l'intensité du danger (la dose du produit chimique) ou des caractéristiques de la population exposée (et sa plus ou moins grande vulnérabilité). Prédire les risques, c'est les quantifier dans des situations simulées plutôt que testées physiquement.
- 2 L'analyse des risques a tôt fait l'objet d'une critique, tant sociale que sociologique (Beck, 1992, 2001 ; Levenstein & Wooding, 1997), prolongée aujourd'hui par la littérature sur la production de l'ignorance, qui montre qu'elle est l'instrument d'un

pouvoir techno-industriel. En quantifiant les effets des technologies, ces méthodes contribuent à relativiser, et donc à normaliser ou à faire accepter ces risques (Wynne, 2002, 2005). Elles produisent de l'ignorance, invisibilisant les problèmes que les instruments quantificateurs ne sont pas conçus pour enregistrer, et que les acteurs industriels veulent éviter de voir mis à l'agenda des autorités sanitaires ou environnementales. Elles entérinent le pouvoir des acteurs qui peuvent organiser la collecte de données, nettoyer et crédibiliser celles-ci, et standardiser les calculs qui sont produits. Ces acteurs étant aussi souvent les « producteurs » du risque, elles autorisent de fait la perpétuation de pollutions et autres sources de dangers. Elles impliquent, enfin, une recherche d'exactitude et de haut niveau de preuve scientifique des risques, retardant continuellement le moment de la décision au nom de la recherche de plus d'informations, à travers un mécanisme dit de « paralysie par l'analyse » (Mirer, 2003).

- 3 Cet article vise à examiner ces effets politiques de la prédiction. Dans quelle mesure les modèles computationnels font-ils effectivement advenir un pouvoir industriel sur l'action publique environnementale ? Que changent ces outils de prédiction aux relations de pouvoir entre les agents impliqués dans la négociation des décisions publiques sur les produits ? Produisent-ils effectivement un mode de gouvernance privé des produits chimiques, favorable à la réalisation des objectifs des industriels assujettis à l'action publique ?
- 4 L'article applique ces questions à la modélisation « *physiologically-based pharmacokinetics* » (PBPK), une des quelques techniques modélisatrices employées dans l'évaluation des risques des produits chimiques. Les modèles PBPK consistent en une série d'équations mathématiques conçues pour représenter les processus biologiques impliqués dans le métabolisme d'une substance chimique par l'organisme animal ou humain, pour en prédire les doses internes et les effets associés. Selon une enquête journalistique conduite aux États-Unis (Brown & Grossmann, 2015), cette forme de modélisation est intrinsèquement liée aux intérêts industriels : elle permet de mettre en doute les mesures expérimentales des effets des substances chimiques utilisées par les agences sanitaires. Lorsque ces modèles convainquent, ils conduisent à relever les doses de référence que celles-ci établissent, donc à autoriser les industriels à commercialiser de plus grands volumes de leurs produits. Si ces modèles ne convainquent pas, ils contribuent tout de même à ralentir la prise de décision, puisqu'ils forcent les agences à considérer des données supplémentaires, et parfois à commander de nouvelles études, pour réduire l'incertitude révélée par les modèles, concernant les doses auxquelles l'humain est exposé. Dans les deux cas, l'usage des modèles PBPK dans la décision traduirait une forme de pouvoir industriel sur le champ du savoir réglementaire. La modélisation PBPK s'est d'ailleurs très largement diffusée par l'action systématique d'un groupe restreint de chercheurs travaillant sur financements de l'industrie chimique.
- 5 L'article met en discussion ce lien entre prédiction et pouvoir industriel sur l'action publique. En complément d'une économie politique des sciences qui accrédite l'idée d'un pouvoir structurel de l'industrie sur les champs scientifiques, il met l'accent sur les ressources acquises par les agences sanitaires en matière de modélisation, et la montée d'une discipline de l'évaluation des modèles, par laquelle leurs limites sont révélées, et les auteurs de modèles conduits à modérer leurs prétentions à prédire les risques. Le pouvoir industriel, en d'autres termes, est redistribué à mesure que s'ouvre

la configuration dans laquelle sont produits les jugements sur l'incertitude des connaissances. L'article apporte d'abord des éléments de compréhension de ce qu'est le PBPK et de ses usages. Il adopte ensuite un plan historique, décrivant le contexte d'initiation des études PBPK pour l'évaluation des risques, les controverses ayant entouré cet usage, puis l'investissement des agences sanitaires dans cette méthode synonyme de sa mise à l'épreuve et de réactions de la communauté experte l'ayant outillée¹.

Risque, prédiction et pouvoir industriel

- 6 La littérature sur l'agnotologie et les stratégies des acteurs industriels en matière de façonnage des connaissances pour la décision publique montre que la quantification de risques futurs, incertains, participe de ce qui a été appelé une stratégie intentionnelle de fabrication de l'incertitude ou *manufacturing of uncertainty* (Michaels, 2006, 2008 ; Freudenburg *et al.*, 2008). Le terme recouvre la stratégie qui consiste à utiliser de manière intentionnelle les doutes scientifiques entourant les risques d'un produit ou d'une activité industrielle pour protéger ceux-ci, comme on peut l'observer en matière de changement climatique, de sécurité des produits pharmaceutiques, produits chimiques ou du tabac (Abraham, 1994, 1995 ; Proctor, 1995, 2008 ; Murphy, 2004 ; McGoey, 2009 ; Oreskes & Conway, 2010).
- 7 Cette littérature prolonge et documente ce que la sociologie du risque, et des sciences du risque, a suspecté dès le début des années 1980 : celle-ci légitime la diffusion des technologies risquées qu'elle prend pour objet (Wynne, 1975 ; Hoos, 1983 ; Beck, 1992). La science du risque participe de la fabrication d'incertitude de trois manières. D'une part, en offrant des chiffrages sur une gamme plus variée de risques et de situations, la modélisation computationnelle permet de mettre en évidence les limites des méthodes empiriques, expérimentales, sur lesquelles la décision est fondée. Elle limite la crédibilité de ces méthodes, et donc la crédibilité des décisions qui en sont tirées. D'autre part, elle déplace le regard vers d'autres phénomènes, ceux qui peuvent être dénombrés et modélisés, redéfinissant l'objet de l'action publique. Enfin, elle permet de minimiser les doutes entourant la connaissance offerte en alternative. Les modèles computationnels fonctionnant comme des boîtes noires, ils poussent à porter attention aux « sorties » du modèle, créant une opacité sur les données entrantes et le cœur mathématique du modèle. Ils tendent, ainsi, à blanchir les choix analytiques et les données parfois imparfaites, limitées, à partir desquelles les prédictions sont produites.
- 8 Prédire implique ainsi un jeu sur l'incertitude, qui profite aux acteurs qui ont intérêt à invoquer celle-ci pour mettre en doute le bien-fondé des décisions publiques et redéfinir les problèmes auxquels le public et les institutions devraient prêter attention. La littérature sur la fabrication de l'incertitude explique la capacité de l'industrie à jouer de l'incertitude de deux manières. Dans un registre d'économie politique de la science (Tyfield *et al.*, 2017), elle lie ce pouvoir aux investissements des industriels dans les champs scientifiques, à la privatisation croissante de la recherche, et au gain de ce qu'on pourrait appeler une domination structurelle des industries sur la production de la connaissance. Les recherches sur la question parlent d'une hégémonie industrielle (Sismondo, 2017), gagnée par le financement de laboratoires en grand nombre, la prise de contrôle de revues scientifiques clés, la nomination en nombre de scientifiques affiliés à elles dans les comités d'experts officiels... (Krimsky, 2004). Ces investissements

lui permettent de saturer l'espace de la production et de la validation des savoirs et de créer une dépendance des utilisateurs de connaissance, comme les agences sanitaires, à son offre de savoir (Hofmann, 2013). Ce pouvoir profite d'un contexte idéologique plus général, celui du néolibéralisme, qui accorde une valeur particulière aux connaissances venant du marché et permettant le développement de celui-ci (McGoey, 2009 ; Lave *et al.*, 2010).

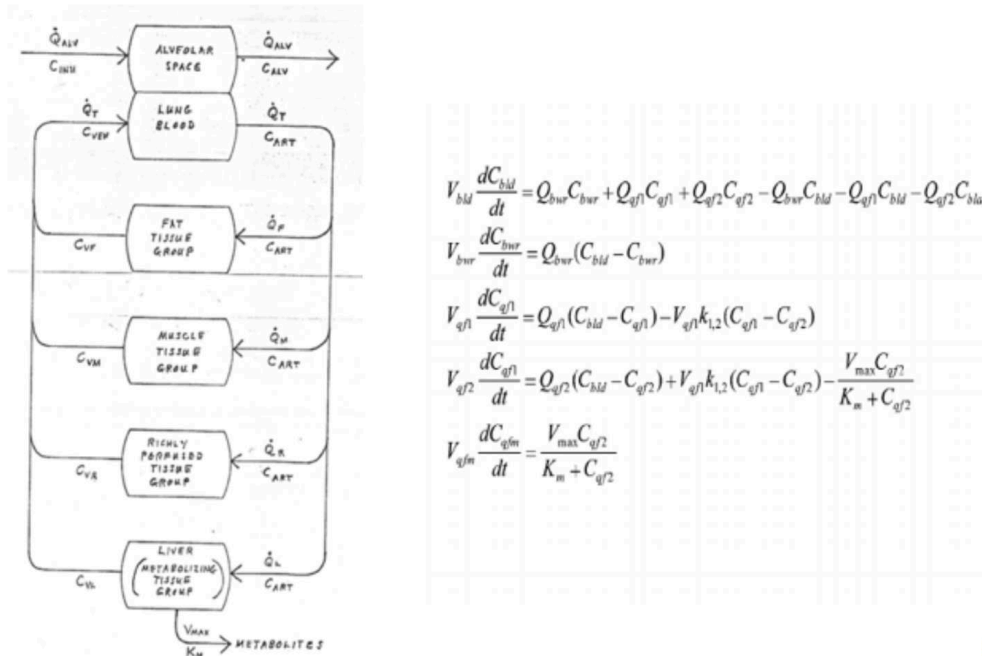
- 9 La « nouvelle sociologie politique des sciences » (Frickel & Moore, 2006) voit dans la fabrication de l'incertitude une capacité davantage rhétorique ou discursive à cadrer les problèmes sanitaires et environnementaux et à produire les formes de connaissance qui apparaissent comme appropriées pour les traiter (Lave, 2010). Ce pouvoir est relationnel : il prend forme dans le réseau des relations entre l'industrie, scientifiques-experts et autorités, et en rapport avec ce que d'autres acteurs recommandent de savoir ou de ne pas savoir. La science, notamment la science concernant des sujets d'intérêt public comme les risques sanitaires ou environnementaux, est un champ conflictuel où s'opposent les tenants de différents types de connaissances et de programmes de recherche. La connaissance qui est produite et valorisée est le fruit de cette configuration d'oppositions et de la réaction des chercheurs aux demandes croisées des associations, industries, universités, institutions (Frickel *et al.*, 2010). Dans ce type d'analyse, il faut ainsi porter attention conjointement aux « *jeux de pressions économiques et politiques, aux attentes normatives, à la distribution des ressources, et à la taille et configuration des réseaux de recherche qui contrôlent les agendas scientifiques, et la mise en œuvre, réussie ou non, d'agendas de recherche alternatifs* » (*ibid.*, p. 467).
- 10 À moins de conceptualiser finement ce qui se joue dans ces interactions, toutefois, le cadre de la sociologie politique des sciences, avec son insistance résiduelle sur le pouvoir acquis par l'industrie à travers différents types de ressources et un cadrage idéologique dominant, risque de ne pouvoir analyser les cas dans lesquels la configuration relationnelle d'ensemble change, et dévalorise la connaissance portée par l'acteur supposément le plus puissant. Le flou qui reste autour des situations dans lesquelles les associations environnementales gagnent à fabriquer de l'incertitude en témoigne (McGoey, 2007). Ce qui se passe en termes épistémiques dans ces configurations doit donc être appréhendé plus finement que ne le proposent l'économie ou la sociologie politique des sciences.
- 11 En matière de prédiction, l'incertitude n'est pas seulement le produit de discours et d'actes de cadrage rhétorique, et n'est en réalité jamais éteinte. Elle émerge des épreuves que les différents réseaux impliqués font subir à la connaissance, des évaluations répétées des modèles et des simulations. Ces déconstructions sont habituelles dans les contextes de controverse sociotechnique dont les risques sont l'objet (Jasanoff, 1990) et d'autant plus prégnantes dans la simulation de modèles computationnels, exercice dont le caractère incertain et pragmatique est reconnu (Oreskes *et al.*, 1994 ; Edwards, 1999 ; van Egmond & Zeiss, 2010 ; Christley, 2013). En matière de prédiction à travers les modèles, on se trouve face à des configurations où l'incertitude – les jugements sur l'incertitude d'une connaissance ou de l'autre – est particulièrement distribuée. Les dynamiques par lesquelles les modèles sont acceptés, questionnés ou rejetés sont particulièrement complexes et ouvertes (Lahsen, 2005). En d'autres termes, on peut supposer que le pouvoir industriel varie en fonction de la configuration des relations entre les groupes engagés dans l'évaluation des modèles et des prédictions qui en émanent, et le déplacement des jugements sur l'incertitude des

différents types de connaissance qui en résulte. On s'attachera donc ici à examiner comment et dans quelle mesure les industriels parviennent à façonner, ou non, la configuration des relations dans laquelle les connaissances prédictives sont évaluées, que l'on propose d'appeler *configurations d'incertitude*, et l'effet de ces situations, en retour, sur la constitution d'un mode dominant de quantification des risques.

Des modèles pour calculer le vivant

- 12 Le PBPK consiste à décrire de manière simplifiée le système physiologique exposé à une substance donnée, pour mesurer les effets de ces substances dans une diversité de cas de figure. En modélisant l'organisme et les mécanismes biologiques qui participent de la circulation, des effets ou de la dégradation de la molécule chimique dans le corps, on est en mesure de définir plus précisément à quelle dose et où la substance chimique pose problème, même si la dose en question n'a pas été testée expérimentalement – on parle alors de dosimétrie. Ces modèles représentent la physiologie de manière simplifiée, ne reprenant que les organes et tissus (appelés « compartiments » du modèle) pertinents pour comprendre le métabolisme de la substance en question. Ce métabolisme simplifié est mis sous la forme d'équations mathématiques, encodées dans un logiciel de simulation (figure 1). Les modèles sont calibrés à partir de données biologiques issues d'expérimentations sur des animaux ou d'observations cliniques (par exemple sur la vitesse d'élimination d'une substance et la vitesse d'écoulement du sang, la taille des organes, etc.). Un des premiers efforts menés pour développer la modélisation PBPK a été de produire des valeurs de référence moyennes, utilisables par tous, pour toutes les substances. Certains papiers très cités du domaine relèvent de ce type de publications (Brown *et al.*, 1997).

Figure 1. Structure d'un modèle PBPK



Avec compartiments et flux (à gauche), et sa conversion en équations mathématiques codables dans le logiciel de simulation (à droite)

Source : archives personnelles de Melvin Andersen.

- 13 La modélisation PBPK est un exercice conceptuellement simple, qui repose sur des mathématiques que ses spécialistes jugent élémentaires (le cœur du modèle consiste en une série d'équations différentielles). Mais elle repose sur un assemblage rare de compétences et de connaissances de chimie (connaître le comportement des substances dans différents milieux, sa dégradation, ses métabolites, etc.), de biologie humaine (y compris moléculaire : comprendre tous les mécanismes biologiques à l'œuvre, avec lesquels la substance interagit, au niveau de la cellule et des organes), mais aussi de mathématiques et de calcul informatique. Les premières approches de ce genre datent des années 1920 (pour traiter de l'excrétion des poisons par le corps humain) mais ont vraiment pris forme dans les années 1970 pour les médicaments anti-cancéreux². L'application de cette démarche aux substances chimiques présentes dans l'environnement date de la première moitié des années 1980. Le développement du PBPK est étroitement lié au fait qu'à compter des années 1970 se diffusent les ordinateurs permettant de coder et traiter les séries d'équations différentielles qui composent ce type de modèle.
- 14 Les modèles PBPK, pour les médicaments anti-cancéreux, étaient utilisés afin d'optimiser les traitements : définir le plus précisément possible les doses, mais aussi le moment et la voie biologique d'administration du médicament. Cet objectif de traitement ne rentre pas en ligne de compte en matière de substances chimiques. Ces substances toxiques n'ayant pas d'effets positifs pour la santé humaine, il s'agit donc d'abaisser autant que nécessaire et faisable les doses auxquels l'humain est exposé. Un modèle PBPK contribue à établir cette dose dite « de référence », qui a une valeur réglementaire. L'espace chimique compte plusieurs centaines de milliers de molécules possibles. Les agences réglementaires en charge des substances présentes dans l'environnement ont procédé à des évaluations de risques pour quelques centaines

d'entre elles. L'évaluation des risques a pris en considération un modèle PBPK dans 80 cas environ³.

- 15 L'établissement de la dose de référence est un jugement formé à partir d'un ensemble de données et de calculs hétérogènes, mis en balance les uns avec les autres (dans le langage conventionnel de l'évaluation des risques, on parle d'évaluation du poids des preuves (*weight of evidence*)). Un modèle de PBPK et les calculs effectués ne se substituent donc pas aux autres données, mais intègrent ce qui peut être appelé un assemblage prédictif (Schubert, 2015 ; Aykut, 2019). Le premier ensemble de connaissances est biochimique : c'est une connaissance générale de ce que la substance chimique fait à l'organisme animal ou humain, qui permet de définir les phénomènes sur lesquels les tests doivent mettre l'accent. Le second ensemble de connaissance est précisément expérimental. Les expérimentations consistent à administrer à un animal deux ou trois hautes doses d'un produit chimique et à mesurer les détériorations biologiques associées à ces doses. Cette connaissance de la « relation dose-réponse » est empirique (on dissèque l'animal pour voir les tissus touchés par la substance, c'est l'anatomo-pathologie). Elle produit aussi des données chiffrées : des tableaux contenant les mesures d'un ensemble de paramètres sanguins, des doses retrouvées dans les organes disséqués, etc. Des méthodes biostatistiques sont appliquées à ces données : on établit la courbe de relation dose-réponse, en extrapolant les résultats observés sur les deux ou trois doses appliquées, à l'ensemble des doses possibles. La courbe qui en résulte permet, dans la plupart des cas, de faire ressortir un seuil de toxicité.
- 16 À ce seuil de toxicité est appliqué un quatrième élément, des facteurs de sécurité : pour être sûr d'établir les conditions de protection de la santé humaine malgré l'absence de tests sur les humains, on divise par 10, 100 ou 1000 la dose dont on a observé, chez l'animal, qu'elle ne provoquait pas d'effets nocifs. L'application de ces « nombres formels » (Lapland, 2010) est devenue l'approche conventionnelle pour établir des doses de référence sûres pour les substances chimiques, d'abord à la Food and Drug Administration pour les additifs alimentaires dans les années 1960 (Carpenter, 2010), puis à la Environmental Protection Agency pour des substances chimiques industrielles ou des contaminants présents dans l'environnement (Demortain, 2020). Les facteurs de sécurité sont notamment choisis au regard de l'exposition réelle des populations à la substance. S'il est avéré, par exemple, que des populations d'enfants ou de femmes enceintes sont exposées à la substance en question, le facteur de sécurité appliqué sera particulièrement élevé. De même, si l'on estime, par précaution, que l'homme risque d'être exposé à la substance par différentes voies simultanément (par l'air et par l'eau potable, par exemple), et que ces expositions risquent de se renforcer l'une l'autre, alors on appliquera un facteur de sécurité élevé.
- 17 Un modèle PBPK change la formation du jugement sur la dose de référence de différentes manières. Il permet de prédire les doses que l'on retrouvera dans l'organisme humain, sans tester la substance sur celui-ci, et donc de réduire ou d'éliminer les facteurs de sécurité que l'on applique pour extrapoler de l'animal à l'humain, lorsque l'on n'est pas sûr de ce qui arrivera chez ce dernier. Dans 90 % des évaluations dans lesquelles on applique un modèle PBPK au lieu des facteurs de sécurité habituels, la dose de référence est *in fine* plus élevée. La modélisation PBPK et les connaissances de dosimétrie ont contribué à faire de l'application de facteurs de sécurité, par contraste, un exercice « arbitraire » (Dourson & Star, 1983), un mode de jugement non scientifique. Le PBPK a largement été utilisé par l'industrie chimique

pour attaquer cette méthode de prise de décision et les doses de référence très, trop faibles auxquelles elle aboutirait (Frederick, 1993).

- 18 Un modèle PBPK, deuxièmement, peut être employé pour définir des doses de référence pour des populations spécifiques. Le calibrage des modèles permet en effet de déterminer les dangers qu'encourt une population donnée (d'un âge, sexe, physiologie ou type d'exposition particuliers...). Les modèles permettent aussi de voir avec précision en quoi des femmes enceintes, ou une population d'enfants, ou encore une population locale vivant sur un site contaminé, sera relativement plus affectée par une substance qu'une population d'adultes moyens, par exemple. Dans ce cas de figure, l'utilisation des modèles découle de l'existence de données démontrant cette vulnérabilité d'une population (issues de programmes de prélèvements dans la population, dits de biosurveillance), et permettant de paramétrer le modèle PBPK. On travaille alors en dosimétrie « inversée » : les prélèvements faits dans une population donnée permettent de savoir quelle dose est présente dans leur organisme. Le modèle PBPK, que l'on fait tourner en marche arrière en quelque sorte, permet de retrouver la dose à laquelle cette population a été exposée dans le passé, ou de définir la dose à laquelle il faudrait ne pas être exposé, pour éviter de développer la maladie dont attestent, le cas échéant, les données de biosurveillance. En croisant ainsi le PBPK avec des données humaines, on peut spécifier les expositions de populations particulières, et définir des doses de référence spécifiques pour celles-ci. Ces usages sont en plein développement (Brochot *et al.*, 2014).

Scientificiser l'évaluation des substances chimiques

- 19 Aux États-Unis, la modélisation PBPK a d'abord pris forme à la « Toxic Hazards Division » de l'aviation militaire américaine, au début des années 1980. Cette division, située sur la base militaire de Wright Patt dans l'Ohio, était en charge de l'évaluation de la dangerosité et des conditions d'usage de produits chimiques toxiques utilisés par l'aviation, par exemple pour le nettoyage des avions de combat. Elle avait développé un programme de cinétique, sur le modèle de ce que faisait Dow Chemicals, dont un des centres de recherche voisinait la base. Pour l'armée, il était d'importance de pouvoir saisir les effets réels de substances sur les travailleurs œuvrant, par exemple, à l'entretien des avions, utilisant des solvants toxiques pour ce faire (Kutzman & Conolly, 1988).
- 20 Melvin Andersen, jeune biochimiste, a rejoint la division à la fin des années 1970 après quelques années dans un service équivalent de la Navy pour son service militaire⁴. Il découvrit en 1978 les travaux de Dedrick et Bischoff de modélisation de la cinétique des substances médicamenteuses, à l'occasion d'une revue de littérature commandée par Leon Goldberg, le directeur du Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT), centre de recherche contractuel travaillant sur financements de l'industrie chimique. La Toxic Hazards Division devint le lieu dans lequel s'assemblent les compétences nécessaires à l'application du PBPK pour les substances environnementales. Andersen apporte des connaissances de biochimie et de biologie moléculaire, et un goût pour la modélisation de la physiologie. Harvey Clewell, biochimiste spécialiste d'informatique, fut recruté peu après, et apporta des compétences informatiques que Andersen ne possédait pas. Les deux chercheurs étaient entourés de techniciens adroits, notamment en expérimentation animale et humaine (chambre d'inhalation, par exemple), ainsi qu'en

métrologie. John Ramsey, de Dow, apporta des démarches cognitives et des techniques de codage rigoureuses, ainsi que des ordinateurs de dernière génération. Ce réseau forma un environnement extrêmement productif, dont sortit une série de modèles inédits sur des composés organiques volatils aussi largement utilisés que controversés pour leurs effets cancérogènes : le styrène, benzène, chlorure de vinyll, chlorure de méthylène et formaldéhyde notamment. Les modèles furent exposés dans des articles qui deviendront amplement cités, et qui sont considérés comme séminaux par les chercheurs du champ (Ramsey & Andersen, 1984). De l'aveu de Clewell, ces modèles « feront leur succès et leur célébrité⁵ ». Ils constituent ce qui a été appelé un « genre Ramsey-Andersen » (DeWoskin, 2007), visant à la vérification des hypothèses biologiques fondant l'évaluation d'une substance, appliquant une démarche rigoureuse de traduction en code informatique inventée par Ramsey, en langage de simulation ingénierique ACSL⁶, avec calibration des modèles sur des valeurs moyennes produites dans des expérimentations en chambre d'inhalation.

- 21 Andersen et Clewell se sont intéressés très tôt à l'évaluation réglementaire des substances, et ont construit des modèles leur permettant de questionner les doses de référence établies par la Environmental Protection Agency (EPA) et la Occupational Health and Safety Administration (OSHA). Dès 1985, ils expliquaient que la méthode PBPK, aux résultats probants, permettait de rendre le travail d'extrapolation inhérente à l'évaluation des risques plus « solide » (*sound*) (Clewell & Andersen, 1985).
- 22 Au moment où Andersen, Clewell et Ramsey développaient différents modèles pour des substances volatiles utilisées par l'Air Force, l'EPA développait le projet de réglementer l'exposition à l'une d'entre elles, le chlorure de méthylène (DCM). La substance est un solvant très largement utilisé, notamment par l'Air Force, qui s'évapore mais tend à s'accumuler dans l'eau, et dont les effets sont cancérogènes. L'agence avait produit un premier document d'évaluation de la substance en 1985, stimulé par la confirmation de ses propriétés cancérogènes par le National Toxicology Program (NTP)⁷. L'agence utilisait alors ce que Clewell qualifie d'approche « classique⁸ » (EPA, 1986) : extrapolation des résultats expérimentaux observés chez les animaux à partir du test de deux ou trois doses, grâce à des méthodes statistiques ou des facteurs de sécurité « conservateurs » (précautionneux). Avertis par Dow (le producteur de la substance) que le DCM était évalué par l'EPA, Andersen et Clewell communiquèrent à l'agence les résultats de leurs simulations⁹.
- 23 Leur modèle permettait d'interpréter l'augmentation continue de la concentration de la substance dans l'organisme du rat : cela était dû au fait qu'à haute dose de DCM, un des mécanismes de détoxification de l'organisme animal cessait de fonctionner. Adaptant les paramètres du modèle animal pour en faire un modèle d'organisme humain, Andersen et Clewell parvenaient à montrer qu'à une dose plus faible de DCM, ce mécanisme de détoxification continuait de fonctionner. L'humain serait donc moins exposé à la substance que les souris, et ce d'autant moins que les souris ont une « dose tissulaire » (une quantité de substance présente dans le corps proportionnellement à la taille de l'organisme et à la surface totale des tissus) plus élevée. Du fait de cette différence, les facteurs de sécurité appliqués par l'agence aux données issues des tests sur souris devaient être supprimés, l'humain n'étant pas soumis aux dangers suspectés de cette substance dans les conditions réalistes d'exposition que donnait à voir le modèle.

- 24 Les deux fonctionnaires de l'EPA qui reçurent la lettre d'Andersen et Clewell, Lorenz Rhomberg et Jerry Blancato, firent montre de circonspection, malgré ou peut-être du fait de leur inexpérience dans cet exercice nouveau du PBPK. D'une part, ils n'avaient ni les données initiales avec lesquelles le modèle de Andersen et Clewell était paramétré, ni même l'équipement informatique pour reproduire celui-ci et faire leurs propres simulations. Ils se demandaient quelle était la fiabilité de ce type de calcul, encore jamais considéré par l'agence, et totalement nouveau en toxicologie des substances environnementales. Par ailleurs, la lettre mettait en cause non seulement l'évaluation d'une substance, mais l'ensemble d'une politique d'évaluation des risques fondée sur l'application de facteurs de sécurité (Rushesky, 1986), donc d'un mode de prédiction. Cette politique était, au même moment, âprement débattue. Elle était, d'une part, contestée par l'industrie chimique, qui la jugeait trop précautionneuse, et cherchait à imposer l'idée que cette technologie de décision était trop subjective, arbitraire, ou non scientifique. Les choix de facteurs de sécurité de l'agence étant par ailleurs très fréquemment contestés, à l'intérieur (différents services pouvaient faire différents choix de facteurs de sécurité pour la même substance) tant qu'à l'extérieur de l'agence, celle-ci cherchait à affiner la méthode. Mais les deux évaluateurs ne pouvaient seuls, à travers le cas du DCM, reformuler cette politique.
- 25 Rhomberg renvoya une série de questions détaillées sur la méthode appliquée par Andersen et Clewell, suscitant l'ire des deux modélisateurs – des observateurs de l'échange parlent de la « guerre du DCM »¹⁰. Après un échange de lettres acrimonieux, le dialogue se noua sur des questions d'ordre toxicologique (concernant le mécanisme de détoxification) ou d'ordre plus décisionnel (à quel point les facteurs de sécurité de l'agence étaient-ils surestimés par rapport au modèle ; de combien, en somme, les abaisser exactement ?). Aucune de ces questions n'était simple, et le dialogue avec Andersen et Clewell aida à en déterminer des réponses. Rhomberg parvint à bricoler, grâce au langage FORTRAN, qu'il se trouvait maîtriser, une application simple pour calculer les résultats d'équations différentielles, et reproduire les simulations de Andersen et Clewell. Un programme d'expérimentation animale fut mis sur pied pour produire des données complémentaires, en coopération avec d'autres agences. Rhomberg, *in fine*, élaborait une décision qui prenait partiellement en compte les calculs d'Andersen et Clewell : l'EPA acceptait de diminuer le facteur d'extrapolation appliqué pour passer de la dose haute à une faible dose, mais n'acceptait pas les implications des calculs pour ce qui concerne les différences homme/souris (EPA, 1987).

L'entreprise de développement du champ du PBPK

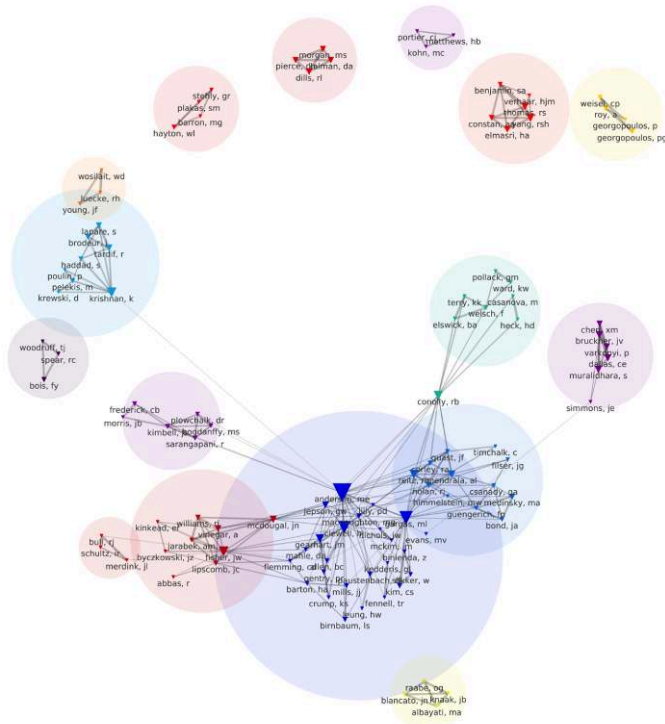
- 26 Pour Andersen et Clewell, le dossier du DCM était une victoire. Il établissait la crédibilité de la méthode, et son utilité pour l'évaluation des risques des substances (Clewell *et al.*, 1988 ; Clewell, 2015). Pour l'EPA, le dossier augurait de la nécessité de développer une politique générale à l'égard d'une forme de toxicologie quantitative qui s'émancipait quelque peu de l'expérimentation animale, des méthodes statistiques existantes et de la gamme habituelle des facteurs de sécurité qu'elle avait définie dans ses guidelines officielles. L'agence fit rapidement face à une série d'événements, publications et discussions collectives sur le PBPK, qui créait une certaine pression à accepter ce nouvel outil dans un contexte où les facteurs de sécurité étaient déjà très largement débattus, y compris au sein de l'agence. Pour élargir la discussion

concernant l'utilité du PBPK, un panel d'expert fut mis en place en 1987 au sein du National Research Council (NRC), panel dans lequel Mel Andersen joua un rôle important. Le rapport (NRC, 1987) conclut à l'utilité de la modélisation pour l'évaluation des risques, et enjoignit l'EPA d'en développer les applications. Un workshop fut organisé avec l'International Life Science Institute, un *think tank* industriel, enjoignant là aussi l'agence à embrasser la modélisation biologique (EPA, 1989).

- 27 Andersen et Clewell engagèrent une entreprise académique de développement du champ de recherche. Ils profitèrent de l'intérêt des entreprises chimiques pour le PBPK pour financer un programme de développement de modèles au CIIT, qu'Andersen avait rejoint à sa sortie de l'Air Force, et qui le plaçait au cœur de ce que certains appellent le « hub » de la recherche américaine sur le métabolisme des médicaments et des substances environnementales, le *Research Triangle Park* en Caroline du Nord¹¹. Le CIIT conserva pendant plusieurs années un programme assez conséquent de modélisation pharmacocinétique dans son budget annuel, provenant d'une enveloppe annuelle de l'industrie chimique d'environ 15 millions de dollars. Pendant quelques années, le PBPK devint ainsi très populaire dans l'industrie. En lien étroit avec différents commanditaires industriels, le centre développait des modèles sur un plus grand nombre de substances. Le projet, plus ou moins explicite dans les cercles industriels, était de produire un modèle pour chaque substance d'intérêt, de manière à pouvoir définitivement invalider l'approche précautionniste de l'EPA et son recours aux facteurs de sécurité¹².
- 28 Ils engagèrent un vaste programme de formation des toxicologues à cette méthode quantitative, insistant sur le nécessaire dépassement des méthodes empiriques, expérimentales pour établir des preuves de la toxicité des substances. Les multiples séminaires de formation au PBPK tenus au CIIT ou à l'université de Colorado aboutirent au fait qu'Andersen a virtuellement formé l'ensemble des modélisateurs PBPK à lui seul, ainsi qu'en témoigne un jeune modélisateur français, formé au Canada par Tardiff, lui-même formé par Krishnan, ancien collègue d'Andersen¹³. La plupart des spécialistes du champ font aujourd'hui remonter leur carrière de modélisateur à leur rencontre avec Andersen, et la prise de conscience que l'on pouvait modéliser le corps et scientificiser le calcul des doses, déclarant par exemple que « nous tous étions très impressionnés par sa capacité à modéliser le corps » ou encore « l'idée même qu'on pouvait convertir le corps humain en une description mathématique, dont on pouvait tirer des extrapolations, était la chose la plus cool que j'aie jamais entendue.¹⁴ » Andersen multiplia les collaborations et les publications avec les chercheurs qu'il avait formés, et qui rejoignaient progressivement universités, instituts de recherche publics et centres de recherche industriels.
- 29 Les effets de cette entreprise de formation du champ du PBPK peuvent être observés à travers une visualisation de la structure des publications scientifiques qui en relèvent. En extrayant de la base électronique du Web of Science les publications scientifiques ayant pour sujet la modélisation pharmacocinétique et toxicocinétique entre 1977 et 2016, on obtient un corpus de 2362 publications. Dans la figure ci-après sont représentés les 150 auteurs ayant le plus publié dans ce corpus. Ils sont rapprochés les uns des autres (et reliés par un trait) s'ils ont fréquemment publié ensemble¹⁵. La carte permet de voir que Mel Andersen publie avec une assez grande proportion des groupes

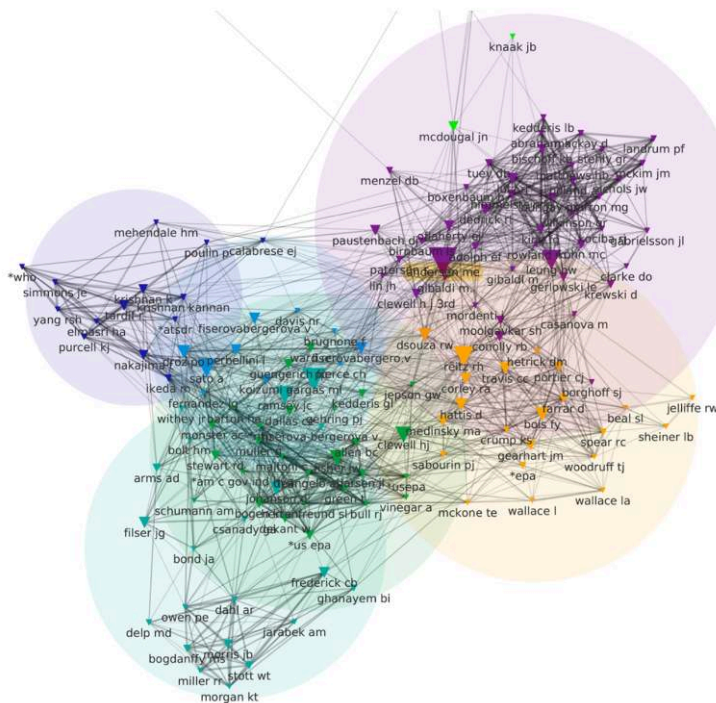
de chercheurs dans le domaine, que ces chercheurs travaillent au CIIT, à Dow Chemicals, à l'EPA et au National Institute for Environmental Health Sciences (NIEHS).

Figure 2. Carte de réseaux de co-publication dans un corpus de publications scientifiques sur la modélisation pharmacocinétique en matière environnementale entre 1977 et 1999.



30 Dans la figure 2, les auteurs les plus fréquemment cités dans la base sont rassemblés (placés dans un cluster) s'ils apparaissent ensemble dans la liste des références de ces publications (principe de co-occurrence). Une telle carte permet de visualiser les différents espaces de référence intellectuelle qui composent le champ. On peut observer que le travail d'Andersen constitue une référence générique du domaine, partagée par les différentes parties d'un champ par ailleurs très intégré.

Figure 3. Carte de réseaux de co-citation dans un corpus de publications scientifiques sur la modélisation pharmacocinétique en matière environnementale entre 1977 et 1999.



De l'incertitude des facteurs de sécurité à l'incertitude des modèles

- 31 Andersen n'est cependant pas le seul spécialiste de modélisation PBPK à structurer le champ et influencer l'utilisation de ces modèles pour l'évaluation des risques. La publication du modèle d'Andersen et Clewell pour le DCM et sa reprise par l'EPA à la fin des années 1980 firent réagir différents instituts de recherche proches des agences d'expertise. Deux réactions au modèle proposé par l'équipe d'Andersen se firent jour¹⁶. Elles vinrent dans les deux cas de spécialistes de biostatistique – compétence absente de l'équipe d'Andersen. La première réaction émanait de Chris Portier, biostatisticien au NIEHS, localisé en Caroline du Nord, à quelques pas de l'EPA et du centre ayant eu à traiter du modèle DCM d'Andersen. Son centre de recherche était chargé de développer des méthodes d'interprétation des données toxicologiques, pour les appliquer, notamment, aux substances d'intérêt pour le National Toxicology Program. Entre autres méthodes, Portier avait investi le PBPK.
- 32 L'article de Andersen et ses collègues sur le DCM était devenu célèbre selon lui, et le DCM était une substance d'intérêt pour le NTP ; deux raisons pour travailler sur le modèle d'Andersen. Mais Portier notait deux limites. La première était que le modèle d'Andersen était fondé sur l'hypothèse selon laquelle deux mécanismes de détoxification étaient en jeu dans le métabolisme du DCM (dont un soumis à saturation chez la souris, à haute dose). Selon Portier, ce modèle aurait dû être confronté à d'autres modèles, fondés sur d'autres hypothèses physiologiques. Un modèle avec un ou trois mécanismes de détoxification aurait aussi bien collé aux données existantes.

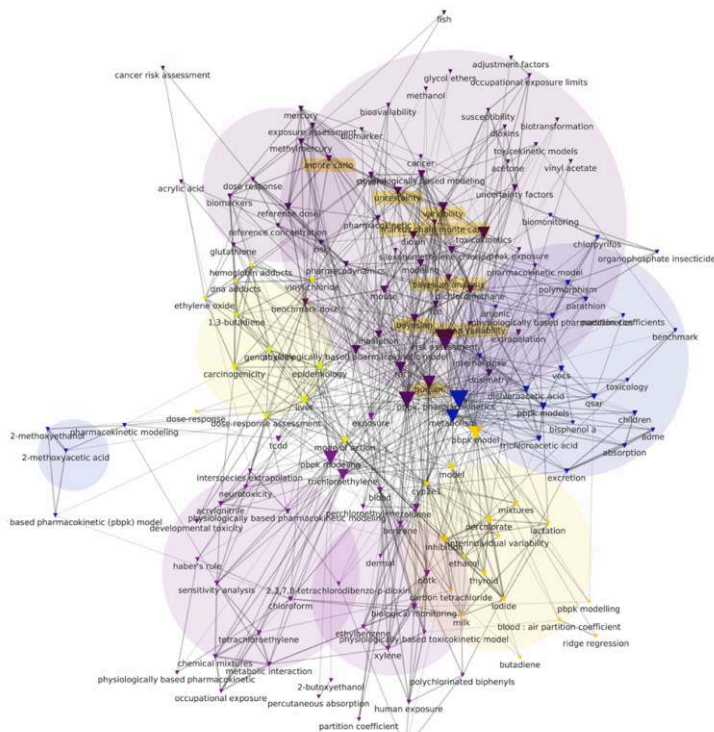
D'autre part, Portier critiquait le fait qu'Andersen et Clewell utilisaient des valeurs fixes pour leurs paramètres biologiques, plutôt que des fourchettes de valeur permettant de prendre en compte la variabilité biologique humaine. Ces valeurs moyennes avaient notamment été choisies par Andersen pour se distinguer de la pratique jugée précautionniste de l'EPA d'utiliser des valeurs correspondant aux 5 % des personnes les plus exposées au risque. N'étaient ces différences de choix statistiques, en réalité, Andersen et Clewell aboutissaient aux mêmes estimations que l'EPA — ce qui n'avait rien d'étonnant pour Portier, puisque les uns et les autres utilisaient la même base de données expérimentales. Pour Portier, Andersen tendant à faire des choix qui permettaient de renforcer l'exactitude apparente d'une quantification du risque, pour mieux prouver que l'EPA se trompait. Il minimisait les incertitudes et variations possibles de son modèle. Portier et son collègue Kaplan utilisèrent le cas du DCM pour inaugurer l'application des méthodes de simulation Monte-Carlo en pharmacocinétique (Portier & Kaplan, 1989).

- 33 La deuxième réaction, similaire à la première, fut celle de Frédéric Bois, alors à l'université de San Francisco. Biochimiste et biostatisticien français ayant réalisé sa thèse à Harvard, Bois avait parallèlement inauguré l'application des méthodes Monte-Carlo à la biologie – en toute vraisemblance avant Portier¹⁷. Cette entrée par l'incertitude et la variabilité des paramètres dans la population lui permettait de relever la faible qualité des modèles développés pour l'industrie chimique. Il n'était, dans ses termes, « *pas difficile de faire mieux*¹⁸ » que les prédictions des modèles privés : même des tirages aléatoires donnaient de meilleurs résultats. La structure théorique des modèles était souvent bonne (simple, lisible, biologiquement plausible), le modèle de Ramsey et Andersen pour le styrène (voir figure 1) restant une référence en la matière. Mais leur calibrage à partir de valeurs biologiques moyennes était problématique, puisqu'elle empêchait de rendre le modèle sensible aux variations, dans la population, tant physiologiques que des conditions d'exposition aux substances. Bois développait alors les techniques nécessaires pour pouvoir utiliser des fourchettes de valeurs, et réaliser de multiples tirages pour chaque variation sur chaque paramètre. Adam Finkel, un chercheur en analyse de risque, alors fonctionnaire de l'agence américaine de protection de la santé au travail, contacta Bois pour travailler sur le DCM. Il lui demanda de procéder à des analyses de variabilité et d'incertitude complètes sur un modèle produit par l'industrie, démontrant l'immense variabilité et la difficulté à l'appliquer dans la décision. L'idée d'Adam Finkel était de prendre l'industrie à son jeu, en appliquant les méthodes les plus sophistiquées aux modèles PBPK, dont elle demandait l'usage. L'analyse de Bois fut publiée directement par l'agence dans le *Federal Register*, comme argumentaire sous-tendant la décision officielle de réglementer la substance sans prendre en compte le modèle industriel. L'analyse ne fut pas contestée par l'industrie.
- 34 Le DCM, ainsi, devenait le terrain d'invention d'une analyse quantitative de l'incertitude et de la variabilité des prédictions. Peu de temps après, l'agence environnementale américaine se mit à systématiser les analyses d'incertitude sur les modèles soumis par l'industrie, et l'ajustement quantitatif de paramètres biologiques, notamment sur le trichloroéthylène (TCE), un solvant chloré utilisé pour le dégraissage et le nettoyage des métaux, classé cancérigène avéré pour l'homme par le CIRC pour le cancer du rein¹⁹. L'équipe du CIIT (Andersen, Clewell et leur collègue Jeff Fisher) développa un modèle, tandis que Bois fit l'analyse d'incertitude associée, à partir d'une

méthode Monte-Carlo, grâce à son logiciel maison appelé MC-Sim. L'EPA révisa son évaluation de risque sur la base du modèle.

- 35 À partir des années 2000, les notions d'incertitude, de variabilité, d'analyse Monte-Carlo et bayésienne, rejoignirent les autres mots-clés génériques qui polarisent le champ, tandis que les travaux de Bois devenaient centraux (Bois *et al.*, 1990 ; Spear *et al.*, 1991 ; Woodruff *et al.*, 1992). Ils firent émerger un intérêt plus fort pour les données humaines issues des programmes de biosurveillance, la dosimétrie inversée, et le travail sur des modèles permettant de caractériser plus finement l'exposition de différentes populations – par opposition aux modèles visant à produire des chiffrages uniques des doses retrouvées dans l'organisme humain. Une analyse de la cooccurrence des termes les plus fréquemment utilisés dans les résumés et les mots-clés des publications scientifiques du domaine montre que les termes correspondant à l'analyse d'incertitude et aux modèles d'exposition prennent une place grandissante dans le champ. Les notions d'analyse bayésienne, de variabilité humaine, de simulation Monte-Carlo par chaîne de Markov et d'incertitude apparaissent au plus près du cœur générique du domaine (figure 4).

Figure 4. Carte de clusters de termes cooccurents dans les titres, résumés et indexation des articles d'un corpus de publications scientifiques sur la modélisation pharmacocinétique en matière environnementale entre 1995 et 2006.



- 36 Ces analyses mettant en évidence l'incertitude du côté des modèles PBPK contraignent très directement la confiance d'un Andersen, et de l'industrie chimique, dans la qualité des modèles, la possibilité de les valider, et dans le pouvoir de la quantification plus généralement pour améliorer une procédure d'évaluation des substances jugées trop éloignées des standards scientifiques. Andersen n'investit jamais cette partie de la recherche en PBPK²⁰. Selon un des proches d'Andersen, les contre-expertises de son modèle DCM furent une vraie blessure²¹. Elles firent naître un doute sur le réalisme

biologique même des modèles, comme un chercheur du NIEHS proche de Portier le démontra bientôt (Kohn, 1995, 1997). Elles firent détailler presque l'ensemble du programme de développement de la modélisation PBPK du côté des industriels.

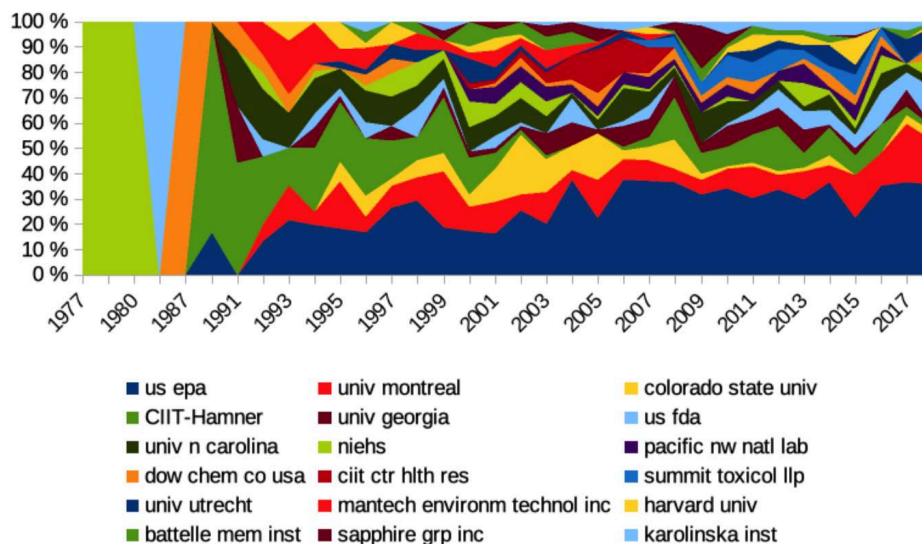
Agences réglementaires et mise à l'épreuve des simulations

- 37 Malgré les réticences de certains fonctionnaires de l'EPA et leurs préventions par rapport à un mouvement de scientification forcée de l'évaluation des risques par les modèles de PBPK – largement instrumentalisés par l'industrie dans le cadre de sa campagne des années 1990 pour la « science robuste » (*sound science*), pour dénoncer les limites des évaluations de l'agence (Wagner, 1995 ; Powell, 1999 ; Demortain 2020) –, plusieurs centres de recherche relevant de l'*Office of Research and Development* de l'agence embrassent la méthode, comme dix ans auparavant pour une autre technique de modélisation dite de *Quantitative Structure Activity Relationships* (QSAR, voir Boullier *et al.*, 2019). L'*Environmental Criteria and Assessment Office* (ECAO) de l'EPA, en charge de la fixation des doses de référence, et en proie à toutes les difficultés créées par l'emploi des facteurs de sécurité, s'enthousiasma pour la méthode. L'ECAO était situé à quelques kilomètres de Wright Patt. Un de ses responsables, Moiz Mumtaz, convia Andersen et Clewell à venir former ses scientifiques à la méthode.
- 38 Plus au sud, en Caroline du Nord et au Texas, d'autres laboratoires de l'EPA commencèrent à incorporer des compétences en modélisation PBPK. Jerry Blancato, l'un des deux chercheurs qui avaient évalué le modèle DCM pour l'EPA, se spécialise dans le développement de modèles de PBPK pour leur usage en évaluation de l'exposition au sein du National Environmental Research Laboratory. Furent recrutés dans ce laboratoire ainsi que pour un laboratoire voisin spécialisé dans l'étude des relations dose-réponse, une série de jeunes modélisateurs, quasiment tous formés au CIIT auprès de Andersen et Clewell. Les chercheurs en PBPK de l'organisation produisirent de nouveaux modèles, générant souvent les données expérimentales nécessaires, grâce aux installations de l'agence.
- 39 Aux États-Unis toujours, le Centre for Disease Control recruta Moiz Mumtaz pour monter un programme de développement de modèles PBPK pour les substances les plus préoccupantes affectant les populations vivant sur des sites contaminés. Les modèles les plus simples, à quelques compartiments, permettaient de simuler rapidement – et de communiquer aux populations concernées – les doses auxquelles elles allaient être exposées au cours du temps, et les risques de développement de maladies. Le CDC pouvait faire tourner les modèles PBPK avec les données humaines de contamination issues de ses bases de données humaines, ainsi que des enquêtes épidémiologiques *in situ* menées au cours d'accidents de contamination. L'agence sélectionnait des modèles publiés dans la littérature, et les traduisait dans un logiciel choisi par ses soins, Berkeley Madonna, peu onéreux et léger en termes d'utilisation, de manière à pouvoir faire des simulations à chaque nouvelle contamination. Au Canada, l'agence en charge de l'évaluation des produits chimiques (Health Canada) commença à s'intéresser aux modèles PBPK au milieu des années 1990, au moment où elle s'engage dans un programme d'évaluation de 25 000 substances. Bette Meek, formée à la toxicologie quantitative en Angleterre auprès d'Andrew Renwick, autre référence de ce domaine, connaisseuse des travaux d'Andersen et Clewell, espérait alors pouvoir y exploiter les

modèles les plus génériques pour faire de la dosimétrie plus rapidement sur plusieurs substances clés (dont le DCM, en premier lieu). Au Royaume-Uni, le Health and Safety Executive recruta George Loizou, toxicologue introduit et formé au PBPK par Andersen et Clewell, pour équiper les fonctionnaires anglais pour les discussions avec les autres États à Bruxelles en cas de désaccord sur l'interdiction d'un produit, ou de besoin d'expertiser un modèle avancé par une entreprise. Frédéric Bois, qui avait rejoint l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) en France, commença à développer des projets de modélisation PBPK dans le cadre de projets de recherche européens²².

- 40 La question de la pertinence des analyses PBPK et de leur application dans les évaluations de substances devint alors un des fronts de recherche pour les modélisateurs. *Risk assessment* devint le terme le plus fréquemment employé par les auteurs d'articles, conjointement à la série des termes qui décrivent le type de modélisation (voir la figure 3 plus haut), pour décrire le sujet des publications. L'EPA devint l'institution principale du champ, devant les centres de recherche industriels, notamment le CIIT (rebaptisé en 2006 Hamner Institute for Health Sciences), et dont la place dans le champ en termes de nombre de publications de modèles, recula relativement aux années 1990 (figure 5). Les chercheurs de l'EPA, seuls ou en collaboration avec l'extérieur, devinrent centraux dans le champ.

Figure 5. Part des articles publiés par les 18 principales organisations scientifiques du champ du PBPK



- 41 L'inscription de la modélisation dans les agences était synonyme de mise en cause de cette modélisation, ou à tout le moins de discussion accrue de ses incertitudes, de sa qualité et de ses limites. Avec l'évaluation des risques, les modèles étaient introduits dans un contexte d'évaluation juridique et publique auprès de gens qui, bien que non-experts en modèles, étaient experts des calculs de risques, et tendaient à évaluer étroitement la crédibilité des données et des méthodes sur la base desquelles les estimations de risque allaient être publiées, et souvent jugées par des tribunaux. Les évaluateurs de risque évoluaient dans un domaine cadré par des standards de preuve minimaux, et les chercheurs en PBPK, maintenant étroitement liés aux évaluateurs de

substances, s'y confrontèrent à ces contextes décisionnels, et aux mises à l'épreuve de leurs prédictions.

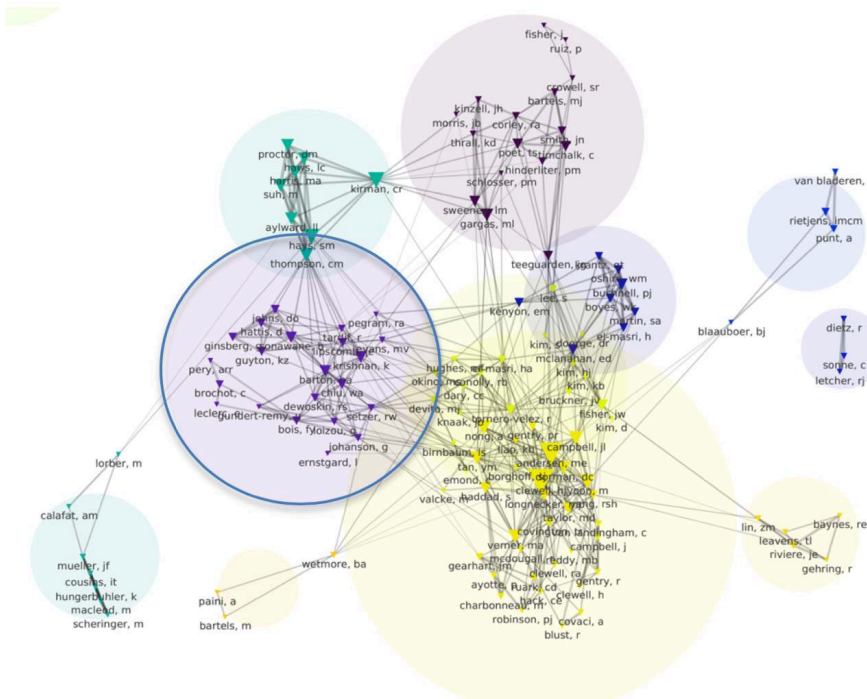
- 42 Loin d'utiliser les modèles comme des boîtes noires et de suivre les simulations sans les questionner, les responsables des décisions réglementaires sur les pesticides ou les substances chimiques industrielles faisaient régulièrement montre d'une réticence à valider les sorties des modèles sans vérifier les données d'entrées et leur conception biologique et mathématique. Comme avec le DCM à la fin des années 1980, la préoccupation des agences réglementaires était de vérifier la robustesse des modèles, avant toute prise en compte des simulations pour altérer des calculs de dose. Au fur et à mesure des usages en effet, les décideurs faisaient l'expérience de plusieurs défauts, fréquents, dans le champ du PBPK : l'existence d'erreurs dans la calibration des modèles ou dans l'écriture des codes informatiques²³ ; le manque d'information sur les données de paramétrage ou les équations mathématiques composant les modèles dans les articles scientifiques, notamment lorsque ceux-ci sont développés par des chercheurs travaillant dans des laboratoires privés ; la lourdeur du développement de modèles calibrés et validés sur une substance donnée, mais non applicable à d'autres substances ; la quasi-impossibilité de valider totalement des modèles, étant donnée la rareté des données expérimentales disponibles²⁴ ; la prolifération des modèles sur les mêmes substances (trois modèles différents pour le trichloroéthylène par exemple), avec la difficulté à comparer ces modèles entre eux du fait de l'emploi de langages informatiques et de logiciels différents pour les développer²⁵.
- 43 L'une ou l'autre de ces difficultés expliquent que souvent, dans les agences, la considération d'un modèle aboutissait souvent à un abandon pur et simple de celui-ci (DeWoskin *et al.*, 2007a ; Gunter-Remy, 2007 ; entretiens). Lorsqu'un modèle paraissait suffisamment solide et était utilisé, c'était souvent au terme d'un redéveloppement de celui-ci, et pour aboutir à un effet très indirect sur la décision réglementaire. Les facteurs de sécurité pouvaient certes être modifiés, la plupart du temps à la baisse. Mais les modèles servaient aussi souvent à discuter d'hypothèses sur le mode d'action des substances, et à concevoir des expérimentations animales supplémentaires pour vérifier celles-ci (Birnbaum, 2016). Ils pouvaient aussi servir à spécifier les effets d'une substance pour une population donnée, dont on se rendait compte au cours de l'évaluation de la substance qu'elle sera plus exposée qu'une autre, et qu'un calcul sur des valeurs moyennes ne permettra pas de protéger. L'évaluation des substances, en d'autres termes, fonctionnait donc comme un processus de mise à l'épreuve des modèles.
- 44 La réponse des modélisateurs à l'imbrication grandissante de la modélisation et de l'évaluation des risques consista à équiper, et cadrer, le travail d'évaluation des modèles. Hugh Barton, un des chercheurs de l'EPA en pharmacocinétique, issu de l'école Andersen, développa un article sur l'évaluation des modèles PBPK au début des années 2000 (Clark *et al.*, 2004), dans l'idée de démontrer aux agences le sérieux avec lequel les modélisateurs développent des modèles PBPK, et l'ethos de vérification qui les anime. Formaliser l'évaluation des modèles était une mesure d'« autorégulation » (*self-policing*) de la part des membres de la communauté du PBPK, pour la rendre plus crédible vis-à-vis des agences réglementaires²⁶.
- 45 Les modélisateurs de l'EPA en vinrent à appliquer systématiquement une procédure d'audit de la qualité des modèles, conçue sur la base du travail de Barton. En 2005 fut

lancé le *pharmacokinetics working group*, avec pour mission de mener ce travail d'audit des modèles. Le principe qu'appliquent ses membres est que

on doit pouvoir avoir accès au code du modèle, et quand on vérifie si les paramètres sont bien ceux qui sont indiqués dans l'article, ça colle. Et quand on fait tourner le modèle, les chiffres qu'on obtient sont exactement ceux qui sont présentés dans l'article. En plus de ça, s'il y a dans le code des données qui viennent d'une autre base de données et que l'auteur nous dit "je les ai trouvées dans cet autre article", on doit pouvoir avoir accès à cet autre article et vérifier que les données ont été correctement reprises²⁷.

- 46 Si les simulations ne peuvent être fidèlement reproduites à l'agence, le modèle est écarté. Le travail est fastidieux, puisqu'il n'est pas toujours facile de retrouver les auteurs du modèle, que ceux-ci ne souhaitent pas forcément partager leur code, qu'ils n'ont plus accès à toutes les ressources ayant permis de produire le modèle, ou n'ont plus d'incitation à retourner à leur modèle et le modifier, le contrat de service avec leur client étant terminé. Dans ce cas, il arrive qu'il faille refaire le modèle depuis le début, et c'est à un chercheur de l'EPA de le faire. L'agence a officialisé ce travail d'audit par une notice dans le *Federal Register*, puis par un rapport officiel sur l'usage des modèles PBPK en évaluation des risques. L'agence n'y a pas explicité tous ses critères d'utilisation des modèles : cela reste une question de négociation de leur validité au cas par cas (Federal Register, 2006).
- 47 Cette discipline de l'audit des modèles s'est diffusée. L'évaluation des modèles est devenue un thème structurant du champ de publication, avec l'apparition d'un réseau transnational de co-publication sur les bonnes pratiques de modélisation (figure 6).

Figure 6. Carte représentant les clusters de co-publication dans un corpus de publications scientifiques sur la modélisation pharmacocinétique en matière environnementale entre 2006 et 2018, et faisant apparaître un cluster d'auteurs travaillant sur les bonnes pratiques de modélisation.



- 48 À deux reprises, les spécialistes américains et européens de ce petit monde se sont rassemblés pour faire un état des lieux de la qualité de la modélisation PBPK, et définir les règles de leur évaluation²⁸. À la suite de ces réunions internationales, Bette Meek, employée de Health Canada, prit l'initiative de proposer à l'Organisation Mondiale de la Santé d'organiser une série de séminaires sur la qualité des modèles PBPK. En sortit en 2010 un rapport, qui fait office aujourd'hui de ligne directrice internationale pour cadrer l'évaluation des modèles. Les critères du rapport aident les évaluateurs de substance à savoir s'ils peuvent avoir confiance en un modèle. Un schéma en trois volets – évaluation de la plausibilité biologique, de la performance du modèle, de sa sensibilité et de son incertitude – les aide à systématiser l'examen d'un modèle avant de pouvoir déterminer si les facteurs de sécurité méritent d'être réduits. Un travail long et fastidieux, là aussi, prenant plusieurs jours pour un seul modèle, qui conduit à vérifier le code informatique lui-même, et les équations sous-jacentes, éliminant les erreurs et simplifiant les pages de code si nécessaire, pour pouvoir les faire tourner de nouveau. Est ensuite vérifiée la manière dont modèle a été calibré, mais aussi que les interprétations proposées par l'auteur portent sur un point pour lequel le modèle est validé, et sur des hypothèses pour lesquelles le modèle a été construit.
- 49 La mise à l'épreuve des modèles, surtout, a un effet sur les pratiques de modélisation. Dans le champ, les modèles simples, génériques²⁹, moins coûteux, sont *in fine* plus valorisés. Un investissement dans le développement d'outils logiciels simples d'usage pour les évaluateurs de risque, incorporant des séries de modèles PBPK validés, s'est aussi fait jour. Regrettant leurs erreurs dans la mise à disposition des modèles aux évaluateurs, les modélisateurs de l'EPA ont changé de fusil d'épaule dans les années 2000, et cherché des moyens techniques pour consulter rapidement des modèles simples et produire des indications générales de dosimétrie. L'EPA a investi aussi dans le développement d'une base de données de modèles publiés, montrant que, plutôt que de multiplier les modèles individuels sur une diversité toujours plus large de substances, un travail est fait pour trier les meilleurs modèles sur un certain nombre de substances prioritaires – un lot d'environ 80 substances chimiques, dites « higher-tier substances », au mode d'action toxique et au volume de distribution important. À l'INERIS, l'investissement est fait dans un outil appelé MerlinExpo, tandis que George Loizou, au Health and Safety Laboratory anglais, obtient un prix pour ses plateformes informatiques en accès libre, PopGen (qui intègre une variété de données de biomonitoring pour construire des populations virtuelles pour tester la sensibilité d'une population donnée à une substance) et MeGen (qui incorpore une base de données de paramètres et une application de génération automatisée de code informatique). Les deux plateformes ont été financées à travers un contrat de recherche avec Bayer, soucieux de répondre à la condition posée par les agences réglementaires pour tout usage d'un modèle PBPK – que celui-ci soit publiquement disponible.

Conclusion

- 50 Le développement historique des modèles PBPK pour l'évaluation des risques laisse donc apparaître une tendance étonnante. D'une part, il a clairement existé une pression favorable à leur usage, naissant d'un débat, en partie fabriqué par l'industrie chimique, autour de l'emploi d'un autre outil de quantification des risques – les

facteurs de sécurité – décrits comme arbitraires et pleins d'incertitude. Des modèles et des outils alternatifs ont été développés et diffusés, portés par une communauté instrumentale émergente, et des financements principalement industriels. Ces modèles ont occasionnellement été employés par les agences de régulation pour établir des estimations des risques de substances controversées. Le dépassement des limites des expérimentations animales, et la non-scientificité alléguée des facteurs de sécurité employés pour extrapoler des expérimentations animales à l'homme, ont fonctionné comme des motivations efficaces pour promouvoir cette toxicologie quantitative. La forme plus complexe du calcul proposé, sa capacité à représenter des systèmes biologiques et modes d'action toxicologique des substances, a largement convaincu de la nécessité et de la possibilité de dépasser la prédiction sans modèle, par l'application de facteurs de sécurité.

- 51 En même temps, à mesure que les agences de régulation elles-mêmes ont investi dans le PBPK pour leur propre usage ou pour contre-expertiser les modèles industriels, les erreurs et incertitudes propres à ce type de prédiction ont été de mieux en mieux cernées, et des procédures mises en place pour les évaluer de manière systématique. Les promesses épistémiques associées au PBPK – capacité à modéliser le vivant, à prédire les dangers des produits chimiques à partir de quelques modèles génériques rapidement transposables d'une substance à l'autre, à se substituer à l'expérimentation animale et aux facteurs de sécurité – ont été revues à la baisse, au profit d'énoncés plus modérés sur l'intérêt du PBPK pour identifier les incertitudes et guider le travail d'expérimentation supplémentaire. Au terme de cette trajectoire historique, la vision des modélisateurs de l'EPA est que les modèles permettent d'« évaluer les questions d'extrapolation » (MacLahanan 2012), mais non d'établir des estimations fermes des doses de référence, en se substituant à l'application de facteurs de sécurité. Trente ans après son initiation et les premières prétentions à prédire les risques grâce à la biologie et aux ordinateurs, les modélisateurs PBPK sont amenés à admettre que le PBPK n'est qu'un outil parmi d'autres. Confrontés à l'investigation des deux journalistes américaines arguant que le PBPK est la marque de l'influence de l'industrie sur l'évaluation des risques (Brown & Grossman, 2015), c'est autour de l'argument selon lequel le PBPK « n'est qu'un outil parmi d'autres » que les chercheurs de l'EPA ont d'ailleurs construit leur riposte.
- 52 Ce mouvement historique de correction des promesses épistémiques du PBPK peut être lié au rapprochement du calcul et de la prise de décision publique, et plus concrètement au recentrage des acteurs de la production et de l'interprétation des modèles PBPK, au cours du temps, sur l'EPA. Le fait historique principal mis en évidence par l'article est le fait que l'outil du PBPK et les promesses qui y sont associées ont pris forme dans un réseau scientifique assemblé autour d'Andersen et Clewell, liant principalement industrie et centres de recherche privés, dans une relation distante, critique avec les agences et leur travail d'évaluation des substances. Cette configuration a grandement évolué au cours du temps, comme l'ancrage organisationnel croissant de la communauté du PBPK dans les laboratoires de l'EPA le montre. Celle-ci s'est construite de plus en plus par son insertion dans les agences d'expertise ou dans des liens de collaboration et de financement avec celles-ci. Cette configuration des réseaux du PBPK a évolué à cause de et au rythme de la mise à l'épreuve des prédictions, d'abord des prédictions fondées sur les facteurs d'incertitude, puis de celles fondées sur les modèles computationnels. Cette mise à l'épreuve est inévitable dans un contexte de

controverse sur les décisions de réglementer des substances, les risques de celles-ci, l'opportunité d'en limiter le commerce, notamment aux États-Unis. Les épreuves judiciaires, les débats publics que suscitent les décisions de mettre un produit chimique sur le marché ou de le retirer, obligent les régulateurs et les scientifiques les assistant à crédibiliser les connaissances qu'ils utilisent. Les modèles PBPK étant utilisés dans ce contexte, ils ont été soumis à ce type d'épreuve et sont devenus un objet d'évaluation.

- 53 Tout se passe donc comme si la démarche d'évaluation des *risques* impliquait aussi une évaluation des *modèles de risques*. Les situations décisionnelles impliquent la mise à l'épreuve des modèles, de leur construction et des simulations produites, dans une forme d'évaluation publique du travail des modélisateurs. C'est dans ces configurations que se définit la valeur à accorder à l'exercice de modélisation computationnelle, par rapport à celui de l'expérimentation. C'est à cette aune, *in fine*, que l'on peut qualifier le pouvoir que les industriels gagnent sur la gouvernance des risques chimiques, grâce au PBPK. Deux configurations d'incertitude, au sens du réseau des relations entre les acteurs engagés dans l'évaluation des connaissances et de leur incertitude, semblent s'être succédé : d'une configuration de production de connaissances dominée par des réseaux de recherche liés aux industriels, mettant l'accent sur l'incertitude inhérente à l'usage des facteurs de sécurité, on passe à une configuration débattant de l'incertitude des modèles, structurée par des réseaux recentrés autour des agences publiques. Et dans cette évolution, l'industrie semble avoir perdu de sa centralité, et les connaissances qu'elle défend de leur crédibilité. Cet article, fondé sur l'étude d'un cas unique, ne permet pas de juger de la généralité de ce mouvement. Il démontre, cependant, l'importance de prendre en considération, dans l'étude des effets de la quantification et du calcul, la distribution des ressources et l'organisation des réseaux impliqués dans l'interprétation et l'évaluation du calcul, sans exagérer le pouvoir lié à la production initiale de ces modèles et à son économie.

Les recherches menées pour cet article ont été conduites dans le cadre du projet ANR INNOX (ANR-13-SOIN-005). Je remercie tout particulièrement Claude Emond pour des échanges fructueux et ses commentaires sur une version précédente de cet article. Je remercie également Élise Demeulenaere et les personnes ayant évalué l'article pour la revue, ainsi que Jean-Pierre Le Bourhis, Renaud Hourcade et Sara Aguiton pour les discussions au dernier congrès de l'Association Française de Science Politique.

BIBLIOGRAPHIE

- Abraham, John (1994). Distributing the Benefit of the Doubt: Scientists, Regulators, and Drug Safety, *Science, Technology, & Human Values*, 19(4), 493-522
- Abraham, John (1995). *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry: Controversy and Bias in Drug Regulation*. London: UCL Press.
- Andersen, Melvin E. (2016). 45 Years Modeling Dose-Response Relationships: An Unanticipated Career! Presentation at the Congress of the Society of Toxicology, New Orleans.

- Aykut, Stefan (2019). Reassembling Energy Policy: Models, Forecasts, and Policy Change in Germany and France. *Science & Technology Studies*, online first.
- Beck, Ulrich (2001). *La société du risque. Sur la voie d'une autre modernité*. Paris : Aubier.
- Beck, Ulrich (1992). *Risk Society: Towards a New Modernity*. New York, London: Sage.
- Bernstein, Peter (1996). *Against the Gods: The Remarkable Story of Risk*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Birnbaum, Linda (2016). My Winding Road: From Microbiology to Toxicology and Environmental Health. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 56(1), 1-17.
- Bois, Frédéric Y., Lauren Zeise, & Thomas N. Tozer (1990). Precision and Sensitivity of Pharmacokinetic Models for Cancer Risk Assessment: Tetrachloroethylene in Mice, Rats, and Humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 102(2), 300-315.
- Boudia, Soraya (2014). Managing Scientific and Political Uncertainty. In S. Boudia & N. Jas (dir.). *Powerless Science?: Science and Politics in a Toxic World*. Berghahn Books, 95-112.
- Boudia, Soraya & David Demortain (2014). La production d'un instrument générique de gouvernement. Le « Livre rouge » de l'analyse des risques. *Gouvernement & Action Publique*, 3(3), 33-53.
- Boudia, Soraya & David Demortain (2015). Évaluation des risques. In E. Henry, C. Gilbert, J.-N. Jouzel, & P. Marichalar (dir.), *Dictionnaire critique de l'expertise. Santé, travail, environnement* (pp. 134-141). Paris : Presses de Sciences Po.
- Boullier, Henri, Demortain, David, & Zeeman, Maurice (2019). Inventing Prediction for Regulation. The Integration of Structure-Activity Relationships in the Assessment of New Chemicals at the US Environmental Protection Agency. *Science & Technology Studies*, online first.
- Brochot, Céline, Marie-Émilie Willemin, & Florence Zeman (2014). La modélisation toxico-pharmacocinétique à fondement physiologique : son rôle en évaluation du risque et en pharmacologie. In F. Varenne, M. Silberstein, S. Dutreil, & P. Huneman (dir.), *Modéliser et simuler* (tome 2, pp. 453-492). Paris : Éditions Matériologiques.
- Brown, Ronald P., Michael D. Delp, Stan L. Lindstedt, Lorenz R. Rhomberg, & Robert P. Beliles (1997). Physiological Parameter Values for Physiologically Based Pharmacokinetic Models. *Toxicology and Industrial Health*, 13(4), 407-484.
- Brown, Valerie & Elizabeth Grossman (2015). Why the United States Leaves Deadly Chemicals on the Market. *In These Times*, November 2.
- Christley, Robert M., Maggie Mort, Brian Wynne, Jonathan M. Wastling, A. Louise Heathwaite, Roger Pickup, Zoë Austin, & Sophia M. Latham (2013). "Wrong, but Useful": Negotiating Uncertainty in Infectious Disease Modelling. *PLoS ONE*, 8(10), e76277.
- Clark, Leona H., R. Woodrow Setzer, & Hugh A. Barton (2004). Framework for Evaluation of Physiologically-Based Pharmacokinetic Models for Use in Safety or Risk Assessment. *Risk Analysis*, 24(6), 1697-1717.
- Clewell, Harvey (2015). *Overview: Value of ADME/PK Studies in Safety Assessment*. Presented at the SOT-FDA Colloquia on Emerging Toxicological Science: Application of ADME/PK Studies to Improve Safety Assessments for Foods and Cosmetics, February 23.
- Clewell, Harvey J. & Melvin E. Andersen (1985). Risk Assessment Extrapolations and Physiological Modeling. *Toxicology and Industrial Health*, 1(4), 111-134.

- Clewell, Harvey J., Michael G. MacNaughton, & Melvin Andersen (1988). Toxicokinetics: An Analytical Tool for Assessing Chemical Hazards to Man. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 59(11, Suppl.), A125-131.
- Demortain, David (2019). Une société (de l'analyse) du risque ?, *Natures Sciences Sociétés*, 27(3).
- Demortain, David (2020). *The Science of Bureaucracy. Risk Decision-Making and the US Environmental Protection Agency*. Cambridge: MIT Press.
- Dankovic, D. A. & A. J. Bailer (1994). The Impact of Exercise and Intersubject Variability on Dose Estimates for Dichloromethane Derived from a Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *Fundamental and Applied Toxicology: Official Journal of the Society of Toxicology*, 22(1), 20-25.
- Desrosières, Alain (1992). *La politique des grands nombres : histoire de la raison statistique*. Paris : La Découverte.
- DeWoskin, Robert (2007). PBPK Models in Risk Assessment. A Focus on Chloroprene. *Chemico-Biological Interactions*, 166(1), 352-359.
- Dourson, Michael L. & Jerry F. Stara (1983). Regulatory History and Experimental Support of Uncertainty (Safety) Factors. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 3(3), 224-238.
- Edwards, Paul (1999). Global Climate Science, Uncertainty and Politics: Data-Laden Models, Model-Filtered Data. *Science as Culture*, 8(4), 437-472.
- van Egmond, Stans & Ragna Zeiss (2010). Modeling for Policy: Science-Based Models as Performative Boundary Objects for Dutch Policy Making. *Science Studies*, 23(1), 58-78.
- EPA (1985a). *Addendum to the Health Assessment Document for Dichloromethane (Methylene Chloride)*. Final Report. EPA/600/8-82/004FF. Washington D.C.: Environmental and Health Assessment Office, Environmental Protection Agency.
- EPA (1985b). *Health Assessment Document for Dichloromethane (Methylene Chloride)*. Final Report. EPA/600/8-82/004F. Washington D.C.: Environmental and Health Assessment Office, Environmental Protection Agency.
- EPA (1987). *Technical Analysis of New Methods and Data Regarding Dichloromethane Hazard Assessments*. EPA/600/8-87/029A. Washington D.C.: Environmental and Health Assessment Office, Environmental Protection Agency.
- EPA (1989). *Biological Data for Pharmacokinetic Modeling and Risk Assessment*. Report of a Workshop Convened by the U.S. Environmental Protection Agency and ILSI Risk Science Institute. EPA/600/3-90/019. Washington D.C.: Environmental and Health Assessment Office, Environmental Protection Agency.
- Federal Register (2006). Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment – *Notice of Availability - Environmental Protection Agency*, 71(184), 55469-70.
- Frederick, C. (1993). Limiting the Uncertainty in Risk Assessment by the Development of Physiologically-Based Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Models. *Toxicology Letters*, 68(1-2), 159-175.
- Freudenburg, William R., Robert Gramling, & Debra J. Davidson (2008). Scientific Certainty Argumentation Methods (SCAMs): Science and the Politics of Doubt. *Sociological Inquiry*, 78(1), 2-38.

- Frickel, Scott, Sahra Gibbon, Jeff Howard, Joanna Kempner, Gwen Ottinger, & David J. Hess (2010). Undone Science: Charting Social Movement and Civil Society Challenges to Research Agenda Setting. *Science, Technology, & Human Values*, 35(4), 444-473.
- Frickel, Scott & Kelly Moore (dir.) (2006). *The New Political Sociology of Science: Institutions, Networks, and Power*. Madison: University of Wisconsin Press.
- Gunter-Remy, Ursula (2007). Presentation at the International Workshop on the Development of Good Modelling Practice (GMP) for PBPK Models. Athens, Greece.
- Hansen, Hans Krause, Hans Krause Hansen, Lars Thøger Christensen, & Mikkel Flyverbom (2015). Numerical Operations, Transparency Illusions and the Datafication of Governance. *European Journal of Social Theory*, 18(2), 203-20.
- Hoffman, Karen (2013). Unheeded Science Taking Precaution out of Toxic Water Pollutants Policy. *Science, Technology & Human Values*, 38(6), 829-50.
- Hoos, Ida (1983). *Systems Analysis in Public Policy: A Critique*. Berkeley: University of California Press.
- Kohn, MC (1997). The Importance of Anatomical Realism for Validation of Physiological Models of Disposition of Inhaled Toxicants. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 147(2), 448-458.
- Kohn, Michael C (1995). Achieving Credibility in Risk Assessment Models. *Toxicology Letters*, 79(1-3), 107-114.
- Krimsky, Sheldon (2004). *Science in the Private Interest: Has the Lure of Profits Corrupted Biomedical Research?* Rowman & Littlefield.
- Kutzman, Raymond S. & Rory B. Conolly (1988) *Toxic Hazards Research Unit: Annual Report*. AAMRL-TR-89-022 / NMRI-89-36. Harry G. Armstrong Aerospace Medical Research Laboratory, Human Systems Division and Air Force Systems Command Wright Patterson Air Force Base.
- Lahsen, Myanna (2005). Seductive Simulations? Uncertainty Distribution around Climate Models. *Social Studies of Science*, 35(6), 895-922.
- Lave, Rebecca, P. Mirowski, & S. Randalls (2010). Introduction: STS and Neoliberal Science. *Social Studies of Science*, 40(5), 659-675.
- Levenstein, Charles & John Wooding (1997). *Work, Health, and Environment: Old Problems, New Solutions*. New York: Guilford Press.
- Loizou, George, Martin Spendiff, Hugh A. Barton, Jos Bessems, Frédéric Y. Bois, Michel Bouvier d'Yvoire, Harrie Buist, Harvey J. Clewell, Bette Meek, Ursula Gundert-Remy, Gerhard Goerlitz, & Walter Schmitt (2008). Development of Good Modelling Practice for Physiologically Based Pharmacokinetic Models for Use in Risk Assessment: The First Steps. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 50(3), 400-411.
- McGoey, Linsey (2007). On the Will to Ignorance in Bureaucracy. *Economy and Society*, 36(2), 212-235.
- McGoey, Linsey (2009). Pharmaceutical Controversies and the Performative Value of Uncertainty. *Science as Culture*, 18(2), 151-164.
- McLanahan, Eva D., Hisham A. El-Masri, Lisa M. Sweeney, Leonid Y. Kopylev, Harvey J. Clewell, John F. Wambaugh, & P. M. Schlosser (2012). Physiologically Based Pharmacokinetic Model Use in Risk Assessment – Why Being Published Is Not Enough. *Toxicological Sciences*, 126(1), 5-15.

- Mennicken, Andrea & Wendy Espeland (2019). What's New with Numbers? Sociological Approaches to the Study of Quantification. *Annual Review of Sociology*, online first.
- Michaels, David (2006). Manufactured Uncertainty: Protecting Public Health in the Age of Contested Science and Product Defense. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1076(1), 149-162.
- Mirer, Franklin E (2003). Distortions of the "Mis-Read" Book: Adding Procedural Botox to Paralysis by Analysis. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 9(5), 1129-1143.
- Mumtaz, Moiz, Jeffrey Fisher, Benjamin Blount, & Patricia Ruiz (2012). Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Models in Chemical Risk Assessment. *Journal of Toxicology*. 2012, Article ID 904603, 11 pages. <https://dx.doi.org/10.1155/2012/904603>.
- Murphy, Michelle (2004). Uncertain Exposures and the Privilege of Imperception: Activist Scientists and Race at the U.S. Environmental Protection Agency. *Osiris*, 19(1), 266-282.
- Nash, Linda (2017). From Safety to Risk: The Cold War Contexts of American Environmental Policy. *Journal of Policy History*, 29(1), 1-33.
- NRC (1987). *Drinking Water and Health*, Vol. 8. Pharmacokinetics in Risk Assessment. Washington D.C.
- NTP (1985). *Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dichloromethane in F-344/N Rats and B6C3F Mice (Inhalation Studies)*, NTP Technical Report Series N° 306.
- Oreskes, Naomi (1998). Evaluation (Not Validation) of Quantitative Models. *Environmental Health Perspectives*, 106(Suppl 6), 1453-1460.
- Oreskes, Naomi & Erik M. Conway (2010). *Merchants of Doubt: How a Handful of Scientists Obscured the Truth on Issues from Tobacco Smoke to Global Warming*. Bloomsbury Publishing USA.
- Peretti-Watel, Patrick (2004). Du recours au paradigme épidémiologique pour l'étude des conduites à risque. *Revue française de sociologie* (1), 103-132.
- Portier, Christopher J. & N. L. Kaplan (1989). Variability of Safe Dose Estimates When Using Complicated Models of the Carcinogenic Process. A Case Study: Methylene Chloride. *Fundamental and Applied Toxicology*, 13(3), 533-544.
- Powell, Mark (1999). *Science at EPA: Information in the Regulatory Process*. Washington D.C.: Resources for the Future.
- Proctor, Robert (1995). *Cancer Wars: How Politics Shapes What We Know and Don't Know About Cancer*. New York: Basic Books.
- Proctor, Robert & Londa L. Schiebinger (dir.) (2008). *Agnotology: The Making and Unmaking of Ignorance*. Stanford, California: Stanford University Press.
- Ramsey, John C. & Melvin E. Andersen (1984). A Physiologically Based Description of the Inhalation Pharmacokinetics of Styrene in Rats and Humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 73(1), 159-175.
- Rushefsky, Mark (1986). *Making Cancer Policy*. Albany, NY: SUNY Press.
- Schlich, Thomas (2004). Objectifying Uncertainty: History of Risk Concepts in Medicine. *Topoi*, 23(2), 211-219.
- Schubert, Cornelius (2015). Situating Technological and Societal Futures. Pragmatist Engagements with Computer Simulations and Social Dynamics. *Technology in Society*, 40, 4-13.

- Sismondo, Sergio (2017). Hegemony of Knowledge and Pharmaceutical Industry Strategy. in Ho D. (ed.) *Philosophical Issues in Pharmaceutics, Philosophy and Medicine* (vol. 122, pp. 47-63). Dordrecht: Springer.
- Spear, Robert C., Frédéric Y. Bois, Tracey Woodruff, David Auslander, Jennifer Parker, & Steve Selvin (1991). Modeling Benzene Pharmacokinetics across Three Sets of Animal Data: Parametric Sensitivity and Risk Implications. *Risk Analysis*, 11(4), 641-654.
- Tyfield, David, Rebecca Lave, Samuel Randalls, & Charles Thorpe (2017). Introduction: Beyond Crisis in the Knowledge Economy. In D. Tyfield, R. Lave, S. Randalls, & C. Thorpe (dir.). *The Routledge Handbook of the Political Economy of Science* (pp. 1-18). New York, London: Taylor & Francis.
- Wagner, Wendy (1995). The Science Charade in Toxic Risk Regulation. *Columbia Law Review*, 95(7), 1613-1723.
- WHO/IPCS (2010). *Characterization and Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Models in Risk Assessment*. IPCS harmonization project document No. 9). Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.
- Woodruff, Tracey J., Frédéric Y. Bois, David Auslander, & Robert C. Spear (1992). Structure and Parameterization of Pharmacokinetic Models: Their Impact on Model Predictions. *Risk Analysis*, 12(2), 189-201.
- Wynne, Brian (1975). The Rhetoric of Consensus Politics: A Critical Review of Technology Assessment. *Research Policy*, 4(2), 108-158.
- Wynne, Brian (2002). Risk and Environment as Legitimatory Discourses of Technology: Reflexivity inside Out? *Current Sociology*, 50(3), 459-477.
- Wynne, Brian (2005). Risk as Globalizing "Democratic" Discourse? Framing Subjects and Citizens. In M. Leach, I. Scoones, & B. Wynne (dir.). *Science and citizens: globalization and the challenge of engagement* (pp. 66-82). London: Zed Books.

NOTES

1. Cet article est issu d'une enquête socio-historique, fondée sur la réalisation de 24 entretiens en Europe et aux États-Unis avec des modélisateurs PBPK appartenant à des organismes de recherche publics ou privés, et avec des fonctionnaires des agences réglementaires en charge de l'évaluation des substances chimiques. L'enquête a mobilisé les archives de l'Agence environnementale américaine et du National Research Council. Les données qualitatives ont été croisées avec l'analyse d'un corpus de publications scientifiques dans le domaine du PBPK pour les substances chimiques industrielles et environnementales, extrait de la base Web of Science et traité grâce aux outils informatiques de la plateforme CorText.
2. Domaine dont la paternité est généralement attribuée à Kenneth Bischoff et Robert Dedrick, respectivement professeur de pharmacologie au National Institute of Health et professeur d'ingénierie chimique à l'Université de Maryland.
3. À l'agence environnementale américaine, des modèles PBPK ont été pris en considération environ 35 fois, par l'Office of Toxic Substances, l'Office of Pesticides ou par le National Centre for Environmental Assessment, qui gère la base de données IRIS (base de données de valeurs de référence pour substances environnementales). À Health Canada, l'agence canadienne compétente, on a commencé à considérer de tels modèles au milieu des années 1990, pour une trentaine d'applications en tout. Le *European Chemicals Bureau* a appliqué des modèles PBPK pour

des substances industrielles, à environ huit reprises. L'ANSES a discuté des modèles PBPK une quarantaine de fois, pour des substances auxquelles des travailleurs sont exposés, ou pour des pesticides. L'EFSA, enfin, a considéré des modèles PBPK une quinzaine de fois.

4. Andersen était spécialisé dans la cinétique des substances chimiques inorganiques. Pour son doctorat, il avait étudié les réactions à l'hémoglobine avec les ordinateurs rudimentaires de l'époque. Il avait ensuite passé 7 ans dans un laboratoire de l'armée navale, avant de rejoindre l'Air Force. Andersen n'était pas versé dans les tests sur animaux et l'anatomo-pathologie conventionnelle, mais était au contraire passionné de quantification, de mesure et de modélisation : « *J'aimais la cinétique. J'aimais ce processus de modélisation, être capable de... modéliser les choses. Les mettre en équations, et voir si ce que j'imaginai dans ma tête était correct. C'est ça la démarche* » Source : entretien avec l'auteur.

5. Source : entretien avec l'auteur.

6. Advanced Continuous Simulation Language, logiciel de simulation développé pour assister le travail d'ingénierie de systèmes continus, utilisé en aéronautique, dans l'industrie automobile, mais aussi dans l'industrie chimique et pharmaceutique.

7. Le NTP est un programme d'études de toxicité, géré par le National Institute of Health, sur un financement fédéral. Il fut initié dans les années 1970, au moment des mobilisations sur les produits chimiques et les risques de cancer. Le NTP produit des études considérées comme faisant référence à travers le monde, en plus de développer les méthodes applicables à l'évaluation de la toxicité des produits. Sur le DCM, voir NTP (1985), sur lequel l'EPA s'est fondé (EPA, 1985a, 1985b).

8. Source : entretien avec l'auteur.

9. Ce modèle était une adaptation d'un premier modèle produit pour le styrène, objet d'un article de Ramsey et Andersen devenu référence pionnière du domaine. L'article, co-signé par Ramsey (de Dow) et par Andersen, deviendra un des articles fondateurs du domaine (Ramsey & Andersen, 1984).

10. Source : entretien avec l'auteur.

11. Ensemble d'organismes de recherche qui inclut Duke University, University of North Carolina (UNC), North Carolina State University (NCSU), le National Institute for Environmental Health Sciences (où œuvraient Dedrick et Bischoff), l'EPA et le CIIT (Birnbaum, 2016, p. 4).

12. Source : entretien avec l'auteur.

13. Source : entretien avec l'auteur.

14. Source : divers entretiens avec l'auteur.

15. Il n'y a pas de métrique associée à la longueur des liens entre les nœuds. Un algorithme de visualisation établit ces traits de manière à produire une visualisation lisible de l'ensemble, en les disposant dans un espace circulaire. Un trait court et épais signifie un nombre de publications conjointes important.

16. Une troisième réaction, pour laquelle nous ne disposons pas de données, vint de Bailer et Dankovic, eux aussi rattachés au NIEHS. Ces deux biostatisticiens s'inquiétaient de l'exposition des travailleurs à la substance, et enrichissant de différentes manières le modèle initial de Dow et de l'Air Force, notamment en incluant des mesures de variabilité humaine, pour conclure que « *some occupationally-exposed individuals may receive GST-metabolized doses several-fold greater than the Reitz et al. human dose estimates* » (Dankovic & Bailer, 1997).

17. Portier se serait inspiré de Bois, selon ce dernier. Bois avait développé dans sa thèse un modèle pharmacocinétique pour le chlorure de vinyl, auquel il appliqua des analyses quantitatives d'incertitude à partir d'un logiciel développé par ses soins. Il évolua ensuite en post-doc à San Francisco, où il développa l'application des méthodes bayésiennes pour l'analyse d'incertitude appliquée au PBPK.

18. Source : entretien avec l'auteur.

19. Voir le portail d'information des publics Cancer Environnement du centre de lutte contre le cancer Léon Bérard, à l'adresse <http://www.cancer-environnement.fr/372-Trichloroethylene.ce.aspx> (consulté le 12 février 2019).
20. Andersen développa ensuite d'autres volets de la recherche sur les relations dose-réponse, embrassant davantage la question de la pharmacodynamie, puis la biologie des systèmes et les méthodes de transcriptomiques. La participation au comité scientifique ayant développé le rapport « Toxicity Testing in the 21st Century », qui promeut l'application de méthodes cellulaires et à haut débit à l'évaluation des risques, fut un nouveau tournant majeur de sa carrière, après le développement du PBPK (Andersen, 2016 ; entretien).
21. Source : entretien avec l'auteur.
22. Un mouvement de recherche en PBPK se développera une fois les agences d'expertise européennes établies. Plus récemment, l'ANSES, l'EFSA et le Centre de recherche commun de la Commission européenne ont recruté des spécialistes de pharmacocinétique et d'approche quantitative de celle-ci.
23. Comme le rappelle une modélisatrice française, « Moi je considère que les modèles pbpk c'est pas compliqué dans l'ensemble. Mais par exemple, j'ai lu des choses où la somme des flux n'est pas égale au flux total. C'est une erreur stupide. Pleins de gens la font cette erreur. On ne peut pas vérifier ça, comme reviewer d'un papier, parce que vous n'avez pas le code. Voir que ce qui rentre comme molécule correspond à ce qu'on retrouve dans le corps, la balance des masses, des choses comme ça. C'est pour ça que la transparence est essentielle, notamment pour une utilisation réglementaire. En recherche, à la limite, c'est pas très grave. Mais pour une décision réglementaire quand même, il y a des enjeux industriels ou de protection d'une population... »
Source : entretien avec l'auteur.
24. Comme le dit brutalement un des modélisateurs interrogés, « *un modèle validé, c'est une utopie* ». Un modèle peut être dit prédictif sur un certain nombre de questions ou d'hypothèses, pour lequel il a été validé : des données externes au jeu de données sur lequel il a été construit, permettent de vérifier qu'il produit des calculs correspondant à ce qu'on mesure dans la réalité. Mais la validation est partielle et toujours incomplète, puisqu'elle peut être remise en cause par l'apparition de nouvelles données humaines, qui vont le contredire ou au contraire confirmer ses prédictions. Source : entretien avec l'auteur.
25. Source : divers entretiens à l'EPA, CDC, Health and Safety Laboratories, ANSES.
26. Source : entretien avec l'auteur.
27. Source : entretien avec l'auteur.
28. Un workshop international eu lieu en 2006, pour faire le point sur l'incertitude et la variabilité dans les modèles de PBPK, suivi une année plus tard par un autre colloque sur les bonnes pratiques de modélisation (Loizou *et al.*, 2008).
29. Au sens d'un modèle comptant un nombre relativement limité de compartiments (5 à 6 compartiments environ), et pouvant être facilement réutilisés pour des substances congénères, c'est-à-dire des substances de la même famille moléculaire que celle pour laquelle le modèle a été initialement conçu.

RÉSUMÉS

Le calcul prédictif des risques est suspecté d'être une discipline favorable aux intérêts industriels. Prédire les risques, c'est définir précisément les dangers auxquels les populations font face et

pousser à ajuster la décision publique à ces niveaux de danger, ou à la repousser dans l'attente de plus de certitudes. Cet article propose une histoire de l'utilisation de modèles prédictifs dans l'évaluation des produits chimiques et questionne ses effets sur la gouvernance environnementale. Il montre que les effets des modèles dits de *Physiologically-Based Pharmacokinetics* (PBPK) sur la décision publique sont en réalité souvent limités. Loin d'imposer un calcul de risque aux décideurs, ils ouvrent des espaces de débat sur la qualité des données et leurs incertitudes. Les effets du calcul peuvent être appréciés, de ce fait, à l'aune des configurations sociales dans lesquelles leur interprétation et leur évaluation sont conduites, et des réseaux qui dominent ces configurations. De ce point de vue et dans ce cas, le pouvoir de l'industrie gagné à travers cette technique a décliné au cours du temps.

The prediction of health risks is underpinned by the ambition to measure the hazards facing human populations, when it is impossible to experiment these hazards. It is sometimes suspected that model-based predictions of risk are inherently favourable to the interests of regulated industries: by staging the possibility to measure future risks with precision, modelling harms the credibility of the other kinds of evidence that are used by regulatory agencies to establish risks, such as animal experiments or human studies. In effect, the invocation of models would delay or even block the estimation of risks by agencies, and eventually halt their decision-making. This article provides a history of the development and use of a modelling technique, known as Physiologically-Based Pharmacokinetics (PBPK), to verify whether it has such an effect on the governance of chemicals. It shows that the effects of models on regulatory decision-making are often limited, for one main reason: models, their theoretical construction, their parameters or outputs, are routinely evaluated by the modellers who work for regulatory agencies. Models, therefore, do not set the risk, but open a space of interpretation of the value of different forms of knowledge to know those risks. The political effects of modelling, and the extent to which they strengthen the power of one or the other actor in the governance of chemicals, depends on the position of this very actor in configurations of uncertainty, or the set of networks that control the evaluation of knowledge and of their uncertainties. From this perspective, the power of the industry is far from being absolute.

Se sospecha que el cálculo del riesgo predictivo es una disciplina favorable a los intereses industriales. Predecir los riesgos es definir con precisión los peligros que enfrentan las personas y presionar para ajustar la decisión pública a estos niveles de peligro, o posponerla esperando más certeza. Este artículo propone una historia del uso de modelos predictivos en la evaluación de productos químicos, y sus efectos sobre la gobernanza ambiental. Muestra que los efectos de los modelos de "Physiologically-Based Pharmacokinetics" (PBPK) sobre las decisiones públicas son realmente limitados. Lejos de imponer un cálculo de riesgo a los tomadores de decisiones, abren espacios para el debate sobre la calidad de los datos y sus incertidumbres. Los efectos del cálculo pueden apreciarse, por lo tanto, mediante el criterio de las configuraciones sociales en la interpretación y evaluación, y las redes que dominan estas configuraciones. Desde este punto de vista y en este caso, el poder de la industria ganado a través de esta técnica, disminuyó con el tiempo.

INDEX

Mots-clés : modélisation, quantification, évaluation des risques, Physiologically-Based Pharmacokinetics (PBPK), substances chimiques, industrie

Palabras claves : modelización, cuantificación, evaluación de riesgos, Physiologically-Based Pharmacokinetics (PBPK), sustancias químicas, industria

Keywords : modelling, quantification, risk assessment, Physiologically-Based Pharmacokinetics (PBPK), chemical substances, industry

AUTEUR

DAVID DEMORTAIN

Sociologue, directeur de recherche INRA au sein du Laboratoire Interdisciplinaire Sciences Innovations Sociétés (LISIS).

Adresse : Laboratoire Interdisciplinaire Sciences Innovations Sociétés (LISIS), 5 Boulevard Descartes, FF-77454 Marne-la-Vallée cedex 2 (France)

Courriel : david.demortain[at]inra.fr