

## L'expertise de l'INERIS en toxicocinétique

Frédéric Y. Bois

► **To cite this version:**

Frédéric Y. Bois. L'expertise de l'INERIS en toxicocinétique. Rapport Scientifique INERIS, 2007, 2006-2007, pp.37-38. ineris-01869084

**HAL Id: ineris-01869084**

**<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-01869084>**

Submitted on 6 Sep 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# L'expertise de l'INERIS en toxicocinétique

Frédéric Bois

La toxicocinétique (aussi appelée pharmacocinétique) d'une substance chimique est, par définition, l'ensemble des phénomènes conduisant de son absorption à sa concentration dans un organe ou un tissu particulier du corps où il pourra causer un effet thérapeutique ou toxique. Plusieurs phénomènes concurrents entrent en jeu : ceux de l'absorption, de la distribution par l'intermédiaire du sang, de la lymphe, ou par simple diffusion, du métabolisme et de l'excrétion.

Sur cette base, on imagine facilement combien la pharmacocinétique d'une substance conditionne sa toxicité. Le savoir-faire de l'INERIS en la matière a fait l'objet dernièrement de plusieurs applications pré-réglementaires : appui à la réglementation REACH, quantification de l'incertitude et de la variabilité dans les évaluations de risque, mise au point de valeurs toxicologiques de référence (VTR), appui à la réglementation des mélanges de substances (ce qui concerne la majorité des produits commercialisés).

## APPUI AU RÈGLEMENT REACH

Les experts de l'INERIS ont participé à la rédaction d'un guide technique de REACH sur l'utilisation des données de pharmacocinétique pour l'appréciation des risques de toxicité des substances chimiques. Bien que REACH ne demande pas explicitement de collecter des données de pharmacocinétique, l'Annexe I, 1.0.2 du règlement dit textuellement que « l'évaluation des dangers pour l'homme considérera le profil toxicocinétique (c'est-à-dire l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'élimination) de la substance ». On ne saurait être plus clair. La production de données de pharmacocinétique est donc implicitement encouragée comme un moyen pour définir les stratégies de test, interpréter les données collectées et les extrapoler selon les besoins de l'évaluation des risques (entre doses, espèces, durées et voies d'exposition).

Le guide rédigé indique comment des données de pharmacocinétique peuvent être produites *in vivo*, *in vitro* et *in silico* et comment les résultats obtenus peuvent être intégrés dans un ensemble cohérent de relations dose-concentration-effet. Au total, il en ressort que l'information pharmacocinétique est indispensable aux stratégies de test intelligentes et aux évaluations de risque appelées de leurs vœux par REACH et la Commission européenne. Par ailleurs, l'INERIS et la société SCIENOMICS ont proposé le projet de recherche et développement « Intégration de méthodes d'analyse décisionnelle et de chimie prédictive pour l'évaluation de la toxicité (CANTO) » qui a été retenu par l'ANR. Il s'agit de la première étape du Consortium Decision driven intelligent chemical analysis testing strategies (DEDICATES) dont l'un des objectifs est de valider ou proposer une stratégie optimale de tests à réaliser pour satisfaire aux critères de REACH.

## INCERTITUDE ET VARIABILITÉ DANS LES ÉVALUATIONS DE RISQUE

L'Agence de Protection de l'Environnement des États-Unis d'Amérique (US-EPA) a organisé, en octobre 2006, une conférence internationale sur la caractérisation de l'incertitude et de la variabilité dans les modèles physiologiques pharmacocinétiques (dits modèles «PBPK»). Ces modèles sont utilisés dans les évaluations de risques basées sur le mode d'action pour estimer les doses internes chez l'animal et l'homme. La caractérisation

des incertitudes et des variabilités inhérentes à cet exercice est de plus en plus reconnue comme indispensable. L'INERIS y a été invité pour présenter le fruit de ses travaux sur cette question. Le dialogue multidisciplinaire entamé lors de cet atelier a pour but de promouvoir les collaborations, recherches, collectes de données et les formations nécessaires pour faire de la caractérisation de l'incertitude et de la variabilité une pratique standard de l'évaluation du risque. Cette conférence a été suivie d'une seconde, organisée par HSL (UK) à Chania (Crète) en avril 2007, ayant pour but de faire dialoguer les experts scientifiques et les agences réglementaires pour harmoniser ces pratiques au plan international.

### DÉRIVATION DE VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE

L'éthylène glycol éthyl éther (EGEE) est un solvant toxique pour la reproduction. Cet effet s'exerce par l'intermédiaire de son métabolite, l'acide 2-éthoxy acétique (2-EAA). Les risques associés à l'exposition à l'EGEE sont donc mieux évalués lorsqu'ils sont basés sur une mesure de la dose de 2-EAA dans le corps, plutôt que sur la concentration inhalée, par exemple.

Une étude de l'INERIS a développé une relation dose-réponse pour quantifier la toxicité de l'EGEE sur les tissus testiculaires. Cette relation dose-réponse a été basée sur le couplage d'un modèle toxicocinétique physiologique (pour estimer la dose interne de 2-EAA) avec un modèle toxicodynamique construit à partir d'un estimateur non paramétrique à noyau. Sur de tels sujets, l'INERIS est à la pointe de l'expertise française.

### RÉGLEMENTATION DES MÉLANGES DE SUBSTANCES

Nous sommes généralement exposés à des mélanges de substances chimiques, plus qu'à des substances seules. La complexité et le nombre quasiment infini de mélanges chimiques possibles empêchent le recours systématique à l'expérimentation pour évaluer leur toxicité. La toxicologie prédictive associée au développement de la modélisation mathématique est une approche prometteuse pour estimer les risques de toxicité des mélanges. Selon la composition d'un mélange, des interactions toxicologiques significatives entre ses composés peuvent se produire. Ces interactions peuvent être de nature toxicocinétique, c'est-à-dire affecter la biodistribution des substances dans l'organisme, ou de nature toxicodynamique, c'est-à-dire altérer les effets (ou modes d'action) des substances sur l'organisme.

Un rapport récent de l'INERIS traite en profondeur des interactions toxicocinétiques. Il en ressort que la modélisation toxicocinétique physiologique est un outil efficace pour déterminer les doses de substances dans les tissus cibles et évaluer les interactions toxicocinétiques. Un effort de recherche et de développement d'applications à l'expertise sont des axes prioritaires d'action de l'INERIS dans ce domaine.



#### SUMMARY

#### INERIS' EXPERTISE IN TOXICOKINETICS

*The toxicokinetics (or pharmacokinetics) of a substance are a quantitative description of the set of absorption, distribution, elimination or metabolic steps that lead from an applied dose to an effective or toxic dose in target organs of the body. It is easy to imagine to what extent pharmacokinetics condition the toxicity of a given chemical. For example, no absorption or rapid elimination lead to reduced risks of toxicity. INERIS' expertise and know-how in this field have recently been the object of several (pre-)regulatory applications: Technical support of REACH, quantification of uncertainty and variability in risk assessments, definition of toxicological reference values and support with regard to the regulation of mixtures of substances.*