

La toxicocinétique prédictive

Alexandre Pery

► **To cite this version:**

Alexandre Pery. La toxicocinétique prédictive. Rapport Scientifique INERIS, 2010, 2009-2010, pp.48-50. ineris-01869275

HAL Id: ineris-01869275

<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-01869275>

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.

La toxicocinétique prédictive



A. Péry

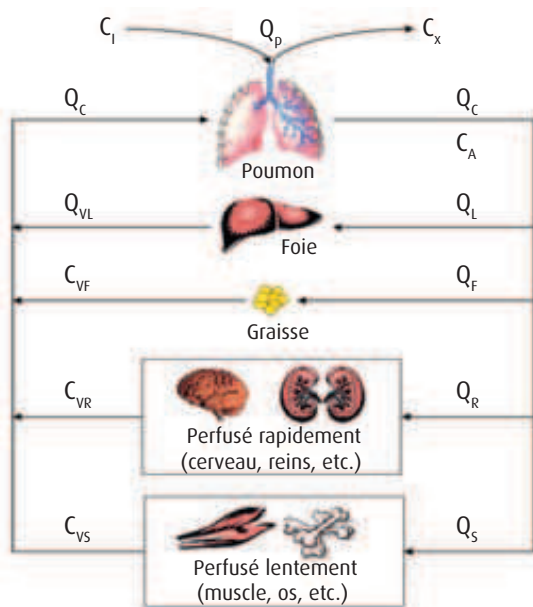


FIGURE 1

EXEMPLE DE DESCRIPTION SCHÉMATIQUE D'UN MODÈLE PBPK

L'organisme est représenté par une série de compartiments, interconnectés par les flux sanguins et aériens, dont l'intensité est représentée par le paramètre Q , et la concentration en substance par le paramètre C .

Les relations « dose-effet » développées en évaluation de risques des substances chimiques sont des modèles mathématiques simples liant la dose extérieure à un effet observé. Des modèles de toxicocinétique relient les doses et les scénarios d'exposition avec les concentrations au niveau des tissus cibles des substances. Ils permettent d'intégrer explicitement le temps et de prédire la réponse pour différentes durées d'expositions ou pour des expositions variables au cours du temps. Mais pour extrapoler entre différentes voies d'exposition, entre différentes espèces ou entre différents âges, il est nécessaire d'intégrer la physiologie de l'organisme étudié.

Les modèles dits PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic) ont été développés dans ce but. Ils s'appuient sur la représentation de l'anatomie et de la physiologie de l'organisme ainsi que sur une description réaliste des mécanismes toxicocinétiques, c'est-à-dire les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME). Typiquement, l'organisme est représenté par une série de compartiments, propres à un tissu ou un groupe de tissus, interconnectés par les flux sanguins, biliaires ou aériens. Les paramètres de ces modèles sont soit spécifiques à la physiologie de l'organisme (volumes des organes ou flux sanguins) soit spécifiques à la substance (taux de métabolisme

ou constante d'affinité aux tissus). La figure 1 est une représentation schématique d'un modèle PBPK.

Nous présentons ici trois situations pour lesquelles nous avons utilisé des modèles de toxicocinétique dans un cadre d'évaluation du risque. Dans le premier exemple, nous avons contribué à un travail de l'INRS consistant à exploiter un modèle toxicocinétique simple dans le cadre d'évaluation de l'exposition au cobalt de travailleurs. Le second exemple présente nos développements récents d'un modèle PBPK générique capable de rendre compte de la cinétique des substances à l'échelle de la vie et des différences physiologiques entre individus. Le troisième exemple propose l'analyse de données d'imagerie pour évaluer la cinétique de nanoparticules inhalées.

L'étude en collaboration avec l'INRS à laquelle nous avons contribué consistait à développer et à exploiter un modèle toxicocinétique pour relier l'exposition atmosphérique de travailleurs au cobalt et sa concentration dans leurs urines [2]. Un seuil d'exposition atmosphérique au cobalt a été défini par l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists), société non gouvernementale qui, sans être un organisme de normalisation, publie des valeurs limites d'exposition en appui aux hygiénistes du travail. Pour le cobalt, le seuil de concentration urinaire est défini à partir d'une relation linéaire reliant

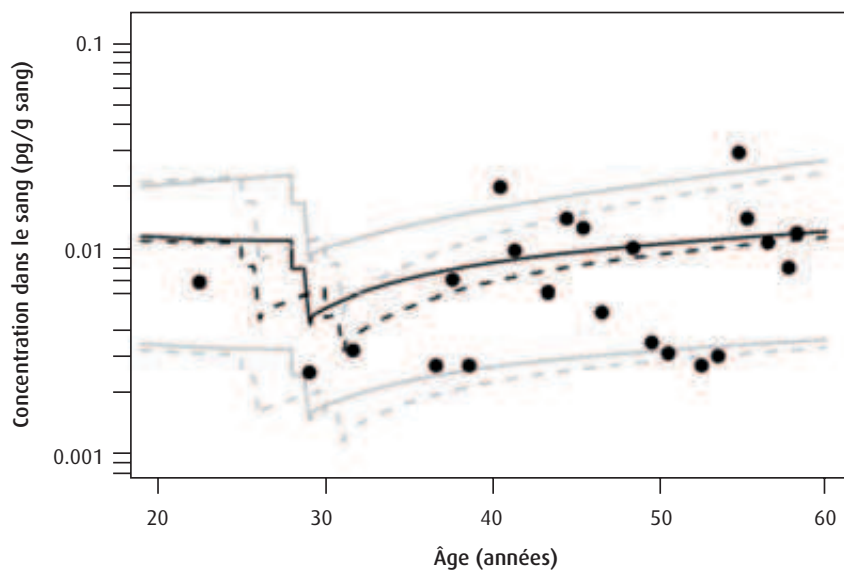


FIGURE 2
CONCENTRATIONS EN DIOXINE DANS LE SANG SIMULÉES (LIGNES) ET MESURÉES (POINTS) POUR DES FEMMES JAPONAISES.

Les lignes pleines sont les simulations pour les femmes ayant eu un seul enfant au cours de leur vie : les lignes en pointillés les simulations pour celles ayant eu deux enfants. La moyenne est représentée en noir et les intervalles de variabilité dans la population en gris. Le modèle propose une bonne prédiction à la fois de l'évolution temporelle de la moyenne et de la variabilité des mesures.

concentration dans l'air ambiant et concentration urinaire avec des mesures effectuées à un temps arbitraire. Dans notre étude, il s'agissait d'améliorer la définition du seuil de concentration urinaire et de mieux définir le moment de prélèvement. L'étude a montré la pertinence d'un modèle de toxicocinétique à deux compartiments, sans réalité physiologique définie, consistant en un compartiment central où l'air est inhalé et l'urine excrétée et un compartiment périphérique qui échange avec le compartiment central. L'estimation des paramètres du modèle a été réalisée dans un contexte bayésien à partir de données obtenues sur 16 travailleurs exposés à de la poussière de cobalt dans le cadre de leur travail. Une fois le modèle calibré, des simulations ont été réalisées afin de déterminer le moment d'échantillonnage optimal et le seuil urinaire à considérer, donnant lieu à un taux acceptable de faux négatifs et de faux positifs, en relation avec le seuil atmosphérique. Un prélèvement durant les trois dernières heures de la semaine de travail, avec un seuil de référence de 5 µg/L (trois fois inférieur au seuil actuellement utilisé), est ainsi préconisé. Le second exemple consiste dans le développement d'un modèle PBPK générique détaillant un grand nombre de tissus susceptibles d'être la cible de substances chimiques et décrivant la toxicocinétique sur la vie entière d'un humain [1]. Ce type de modèle est bien adapté pour simuler les expositions

chroniques à faibles doses et permet ainsi d'estimer l'impact de ces expositions sur l'humain en ciblant des périodes de la vie (enfance, grossesse) ou des caractéristiques physiologiques (différences de métabolismes, par exemple) susceptibles d'augmenter la sensibilité individuelle. Les fonctions décrivant l'évolution temporelle de la masse corporelle et celles décrivant les masses relatives des organes ont été améliorées par rapport aux fonctions proposées dans la littérature. En particulier, la variabilité interindividuelle au cours de la vie de la masse corporelle, des masses relatives des organes et des capacités de métabolisme et d'excrétion, a été intégrée au modèle. Les effets du vieillissement sur la physiologie ont aussi été intégrés au modèle, en modélisant l'atrophie musculaire, l'augmentation de la masse adipeuse, la diminution du flux cardiaque et la modification des flux spécifiques des organes. Par ailleurs, les changements du métabolisme liés à l'âge ont été modélisés en intégrant au modèle l'évolution temporelle de la quantité de protéines microsomaux dans les différents tissus et en exprimant la vitesse maximale du métabolisme en fonction de cette quantité. Enfin, un modèle reliant structure physico-chimique et propriétés toxicocinétiques des substances a été intégré pour déterminer les coefficients de partition des substances entre le sang et les organes. Chez la femme, la modélisation du système mère/fœtus

lors de la gestation a été détaillée. Ainsi, les modifications des masses relatives des organes de la mère lors de la gestation et de la lactation ont été prises en compte. De plus, lors de la lactation, le tarissement du flux de lait en fonction de l'âge de l'enfant a été intégré en modélisant un sevrage partiel et complet de l'enfant. Les prédictions du modèle (valeur médiane et variabilité) ont été confrontées avec succès à des données réelles pour deux substances, le butadiène et la dioxine, comme l'illustre la **figure 2** pour les concentrations sanguines en dioxine au sein de la population féminine japonaise.

Le dernier exemple que nous présentons correspond au développement d'un modèle PBPK spécifique aux nanoparticules de carbone inhalées par l'homme, dans le cadre du projet européen NANOSAFE [3]. Les données que nous avons analysées étaient des données d'imagerie fournies par nos partenaires de l'Université catholique de Leuven et proviennent d'un article qu'ils ont publié en 2002. Elles suggéraient un passage de particules dans le sang, mais aucune quantification n'avait été possible. Ces données correspondent à des particules de carbone marquées au technetium (^{99m}Tc) en suspension dans l'air inhalé par 5 hommes. Nous avons construit un modèle PBPK et développé une méthodologie capable de convertir des données d'imagerie

en concentrations dans les différents organes. Dans notre modèle, après absorption des nanoparticules, celles-ci sont pour la plupart déposées dans les poumons, une petite partie étant avalée et transférée directement dans l'estomac. Une part du technetium n'est pas liée aux particules. En outre, ces particules sont de tailles différentes avec des cinétiques divergentes. Nous avons donc distingué trois fractions de technetium : une fraction libre, une fraction liée aux petites particules (*i.e.* capables de passer la barrière pulmonaire) et une fraction liée aux grandes particules (*i.e.* qui restent au niveau du poumon sans atteindre la circulation sanguine). Nous avons montré que seule une faible proportion du technetium (6,7 %) était libre, mais, de la même manière, seule une faible proportion des particules (12,7 %) ont été capables de rejoindre la circulation sanguine, ce qui est cohérent avec d'autres études disponibles dans la littérature pour lesquelles le taux de passage avait pu être quantifié expérimentalement (de l'ordre de 5 %). La faiblesse de ce taux de passage ne retire rien à la nécessité d'une étude toxicologique au niveau de la circulation sanguine, notamment du fait de la lenteur de l'élimination des particules. La modélisation toxicocinétique est donc un outil indispensable pour mettre en relation l'exposition et la dynamique

de la concentration dans les fluides ou les tissus afin d'extrapoler à différents scénarios d'exposition. En outre, une modélisation fondée sur une prise en compte explicite des caractéristiques physiologiques des individus permet d'extrapoler entre individus ou de proposer des prédictions crédibles de la cinétique au cours de la vie entière. Enfin, ce type de modèle permet de créer une dynamique positive quant aux méthodes alternatives en expérimentation animale. Ainsi les développements en imagerie ou les progrès en expérimentation *in vitro* amélioreront le pouvoir prédictif des modèles.

RÉFÉRENCES

- [1] Beaudouin R, Micallef S, Brochet C. (2010). A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57:103-116.
- [2] Martin A, Bois FY, Pierre F, Wild P. (2009). Occupational exposure to cobalt: a population toxicokinetic modeling approach validated by field results challenges the biological exposure index for urinary cobalt. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 7:54-62.
- [3] Péry ARR, Brochet C, Nemmar A, Hoet PHM, Bois FY. (2009). Development of a physiologically based kinetic model for 99m-Technetium-labelled carbon nanoparticles inhaled by humans. *Inhalation Toxicology*, 21:1099-1107.

ABSTRACT

Dose-effect relationships in chemical risk assessment are commonly derived through simple mathematical models linking directly effects with exposure dose. These models, usually calibrated with animal data, are specific to the tested chemical, the endpoint and the experimental protocol. Accounting for toxicokinetics permit to extrapolate results for different chemicals and different scenarios of exposure. Among toxicokinetics models, physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models are based on a realistic description of anatomy, physiology and of the mechanisms involved in the disposition of a compound within an organism, *i.e.* absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME processes). We present three examples of use of toxicokinetics models in risk assessment. In the first one, we contributed to an INRS study aiming at evaluating workers cobalt exposure. The second one consists in the recent development of a generic lifetime PBPK model accounting for physiological differences between individuals. The third one exposes the calibration of a PBPK model based on imaging data to assess the kinetics of inhaled particles.