

Modélisation toxicocinétique de la perméthrine pour lier l'exposition aux biomarqueurs mesurés lors des campagnes de biosurveillance humaine

Céline Brochot

► **To cite this version:**

Céline Brochot. Modélisation toxicocinétique de la perméthrine pour lier l'exposition aux biomarqueurs mesurés lors des campagnes de biosurveillance humaine. Rapport Scientifique INERIS, 2016, 2015-2016, pp.54-55. ineris-01869630

HAL Id: ineris-01869630

<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-01869630>

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.

MODÉLISATION TOXICOCINÉTIQUE DE LA PERMÉTHRINE pour lier l'exposition aux biomarqueurs mesurés lors des campagnes de biosurveillance humaine

RÉFÉRENCES

[1] Brochot C, Willemin ME, Zeman F (2014). *La modélisation toxico/pharmacocinétique à fondement physiologique: son rôle en évaluation du risque et en pharmacologie. Modéliser & simuler Epistémologies et pratiques de la modélisation et de la simulation Tome 2. Collection « Modélisations, Simulations, Systèmes complexes ».* Éditeurs F. Varenne, M. Silberstein, S. Dutreuil, P. Huneman. p. 455-492

[2] Lestremau F, Willemin ME, Chatellier C, Desmots S, Brochot C (2014) *Determination of cis-permethrin, trans-permethrin and associated metabolites in rat blood and organs by gas chromatography-ion trap mass spectrometry.* *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 406 (14): 3477-3487.

[3] Willemin ME, Desmots S, Le Grand R, Lestremau F, Zeman FA, Leclerc E, Moesch C, Brochot C (2016). *PBPK modeling of the cis- and trans-permethrin isomers and their major urinary metabolites in rats.* *Toxicology and Applied Pharmacology*, 294: 65-77.

[4] Willemin ME, Kadar A, de Sousa G, Leclerc E, Rahmani R, Brochot C (2015) *In vitro human metabolism of permethrin isomers alone or as a mixture and the formation of the major metabolites in cryopreserved primary hepatocytes.* *Toxicology in Vitro* 29 (4): 803-812.

La présence de pyréthrinoides dans l'environnement et plusieurs matrices biologiques indique une large imprégnation de la population humaine à ces insecticides. En raison de leur utilisation dans divers domaines (agriculture, médecine, traitements des intérieurs, etc.), la quantification de l'exposition réelle des populations s'avère difficile.

Une méthodologie a été mise en place, basée sur la modélisation toxicocinétique afin d'estimer, à partir de mesures chez les individus, les expositions des populations à la perméthrine, un des pyréthrinoides les plus utilisés. Le premier volet est ici présenté: la construction d'un modèle toxicocinétique basé sur la physiologie (appelé aussi modèle PBPK) liant l'exposition aux biomarqueurs d'exposition, à savoir les concentrations en métabolites dans les urines [1].

Ce premier volet comporte trois étapes: la mise en place d'une méthode analytique permettant le dosage des composés dans des matrices biologiques, le développement d'un modèle PBPK pour la perméthrine chez le rat, puis l'extrapolation de ce modèle à l'humain.

Méthodologie et expérimentations

Une méthode analytique par GC-MS/MS a été développée pour doser simultanément les isomères de la perméthrine et ses métabolites (3-PBA, cis- et trans-DCCA) dans des matrices biologiques de natures très diverses: tissus (rein, cerveau, foie, muscle, testicules, graisse, fèces) et fluides (sang, plasma, globules rouges). L'analyse a été réalisée en chromatographie en phase gazeuse (Gc) couplée à un spectromètre de masse (MS) de type « trappe d'ion » en mode MS/MS [2]. Les rendements d'extraction (entre 80 et 120 %) et les limites de quantification obtenues (entre 25 et 50 ng/mL pour les fluides, et 50 à 100 ng/g pour les tissus) attestent de

la fiabilité de la méthode pour les analyses de toxicocinétique.

Un modèle PBPK pour la perméthrine (Fig1) a été développé afin de lier la cinétique du composé actif (la perméthrine) à celles de biomarqueurs d'exposition (métabolites). La perméthrine se présentant sous la forme de deux isomères (cis et trans), la cinétique de chacun des isomères a été étudiée individuellement afin d'observer d'éventuelles différences de comportement. La calibration du modèle s'est faite à partir d'expériences *in vivo* chez le rat qui ont permis de suivre l'évolution des concentrations de la perméthrine et de ses métabolites dans plusieurs matrices biologiques. La structure du modèle PBPK est basée sur celle de modèles précédemment publiés, avec l'ajout de nouveaux organes importants pour sa toxicocinétique (tels que les muscles) ou dans lesquels la perméthrine pourrait avoir une action toxique (testicules). Les caractéristiques de la cinétique de la perméthrine ont été bien reproduites par notre modèle (distribution rapide dans les tissus, accumulation dans les graisses, élimination rapide du composé parent dans le sang, clairance hépatique de l'isomère cis plus lente que celle de la forme trans, proportion du métabolite DCCA plus importante que celle du 3-PBA). Le modèle PBPK de la perméthrine a ensuite été évalué sur des données complémentaires, à savoir sur la cinétique d'un mélange d'isomères cis/trans. Le modèle PBPK chez le rat ainsi établi caractérise *in vivo* la relation composé parent-métabolite pour la perméthrine [3].

Pour transposer le modèle développé chez le rat à l'humain, il est nécessaire de tenir compte des différences interspécies, notamment au niveau du métabolisme dans le cas de la perméthrine. Le métabolisme hépatique de la perméthrine chez l'homme a donc été caractérisé à l'aide d'expérimentations *in vitro* dans des conditions adéquates pour l'extrapolation *in vivo* [4]. Les

liaisons non spécifiques au sein du système de culture (adhésion aux parois, etc.) ainsi que l'activité enzymatique des hépatocytes ont été quantifiées. Nos résultats ont montré que la trans-perméthrine est métabolisée plus rapidement que la cis-perméthrine avec un facteur de 2,6 ($25,7 \pm 0,6$ et $10,1 \pm 0,3 \mu\text{L}/\text{min}/106$ cellules respectivement).

Pour les deux isomères, le taux de formation du métabolite DCCA était supérieur à celui de 3-PBA (d'un facteur 3 environ). L'incubation des deux isomères de la perméthrine simultanément a montré le faible potentiel inhibiteur des composés, les vitesses de métabolisme et de formation des métabolites en co-incubation étant estimées à des valeurs similaires à celles obtenues avec les isomères seuls. Ces résultats indiquent donc une absence d'interaction entre les deux isomères dans ces conditions. Les paramètres de métabolisme estimés par ces expérimentations peuvent ensuite être intégrés à un modèle PBPK de la perméthrine chez l'humain (**Fig2**).

TRANSLATION

Humans are largely exposed to pyrethroids, an insecticide family. In this project, we aimed at developing a PBPK model to link exposure to permethrin to the concentrations of metabolites in urine, used as biomarkers of exposure. A three steps strategy was followed. First, an analytical method (GC-MS/MS) was developed to measure simultaneously these compounds in the several biological matrices. A PBPK of permethrin was then developed for each isomer to describe the fate of permethrin and metabolites in rat. The toxicokinetic parameters were estimated in a Bayesian framework using *in vivo* experiments in rats. The PBPK model of permethrin was then validated on the kinetic data of a mixture of permethrin. Hepatic metabolism was quantified in humans in primary hepatocytes in optimal conditions for *in vitro-in vivo* extrapolation, by incubating the isomers separately and as a mixture. This work underlines that a general PBPK model for pyrethroids could be considered. The lack of interaction between isomers observed in *in vitro* experiments could simplify the characterization of the exposure to mixtures of pyrethroids.

Perspectives

L'obtention du modèle PBPK de la perméthrine et de ses métabolites constitue une première étape dans l'exploration et la quantification de l'exposition et des risques associés à la perméthrine.

Les prochains travaux seront dédiés à la généralisation du modèle PBPK chez l'homme à l'ensemble de la famille des pyrèthroïdes et à son application à la reconstruction des expositions des populations en situations réelles, c'est-à-dire en présence de mélanges de pyrèthroïdes.

FIGURES

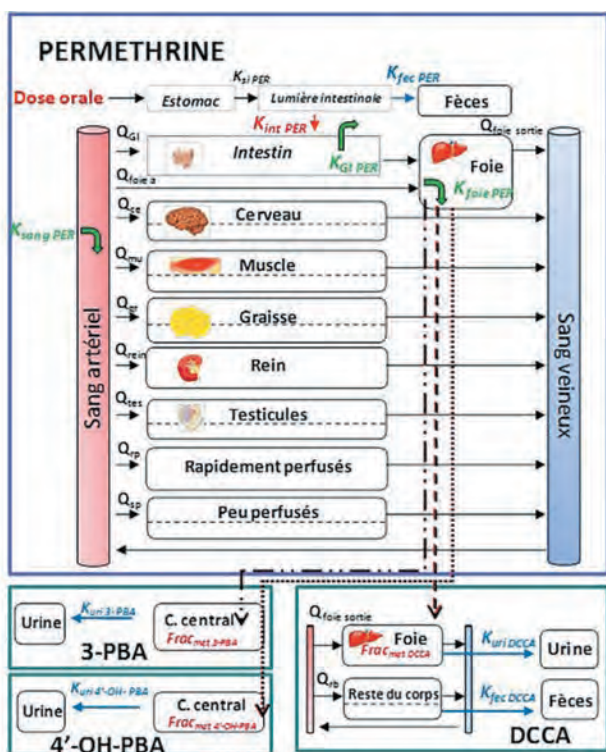


Fig1 Modèle PBPK chez le rat pour la cis- et trans-perméthrine et les métabolites DCCA, 3-PBA and 4'-OH-PBA.

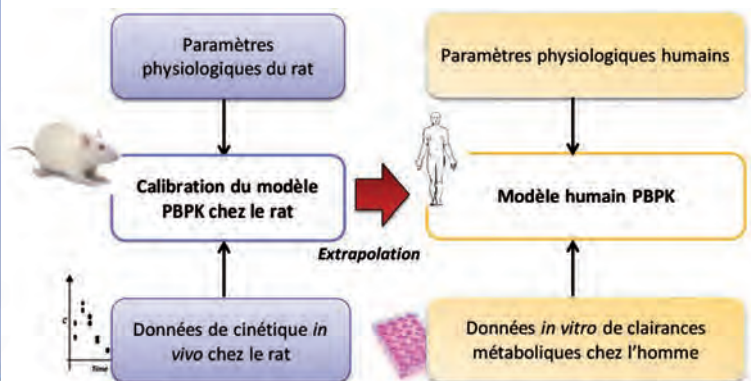


Fig2 Stratégie utilisée pour le développement du modèle PBPK humain pour la perméthrine.