

RENCONTRE SCIENTIFIQUE

Perturbateurs endocriniens : les nouveaux défis de la recherche

Jeudi 13 juin 2024

Maison de la RATP - Paris 12

EpiKids-PK - Réaliser un outil prédictif de la concentration interne d'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants: *un outil associant modélisation pharmacocinétique et données épidémiologiques longitudinales de la période prénatale à l'adolescence.*

Claude Emond: PhD, Professeur Associé, École de Santé Publique, Université de Montréal & Consultant en recherche, PKSH Inc, CANADA.

Luc Multigner: MD, PhD, Directeur de Recherche Emérite Inserm, IRSET, Rennes

Cécile Chevrier: PhD, Directrice de Recherche Inserm, IRSET Rennes

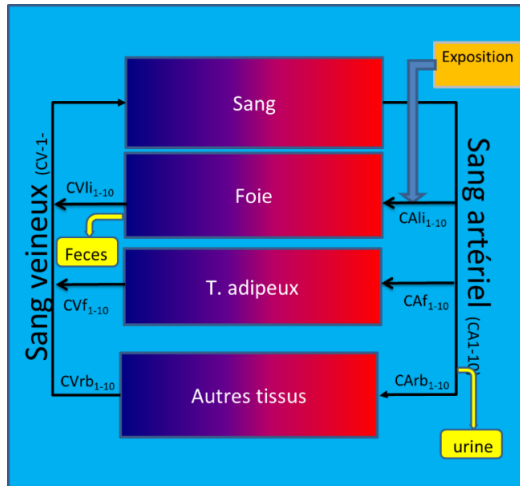
Objectif

L'objectif du projet EPIKID-PK est de développer une approche prédictive de l'exposition interne d'un mélange de contaminants, au cours de périodes sensibles du développement, à l'aide d'une modélisation PBPK (*Physiologically Based Pharmacokinetic*).

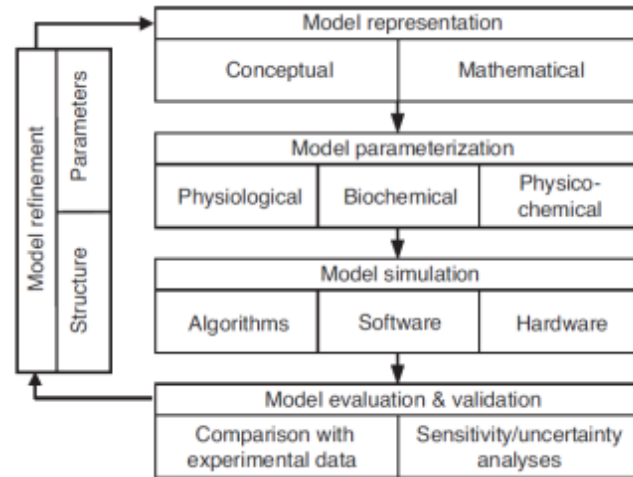
Modèle pharmacocinétique

Un modèle PBPK est une description mathématique simplifiée d'observations biologiques qui expliquent la cinétique d'un composé.

Représentation conceptuelle



Étapes de développement (Krishnan (2008))



Population support et contaminants retenus

- Le développement du modèle s'appuie sur les données de biosurveillance mesurées dans la cohorte mère-enfant PELAGIE mise en place en 2002 en Bretagne par l'IRSET.
- Les contaminants en mélange retenus sont le β -HCH, *p,p'*-DDE, HCB, PCB-118, PCB-138, PCB-153, PCB-170, PCB-180, PCB-187 et le PBDE-209.
- Ces contaminants présentent des propriétés hormonales (PERTURBATEURS ENDOCRINIENS), sont faiblement métabolisés et ont de longues demi-vies.
- Les concentrations de ces composés ont été mesurées chez 450 enfants à la naissance (sang du cordon) et à l'âge de 12 ans (sang veineux périphérique)

Caractéristiques du mélange

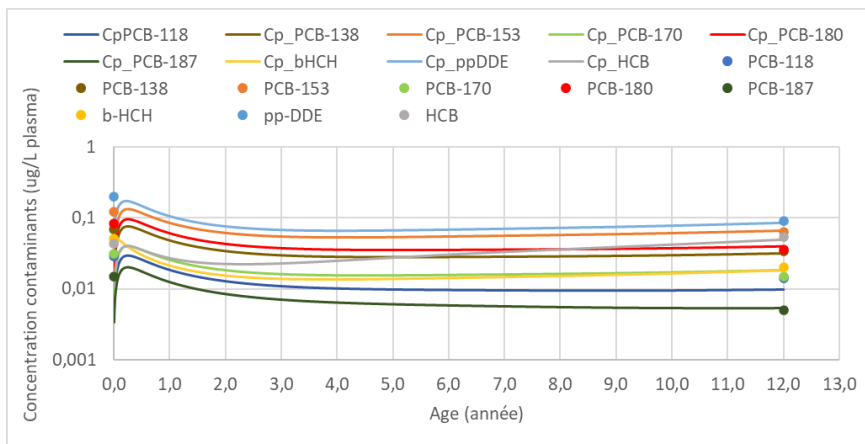
- À la naissance, les taux de détection étaient supérieurs à 74 % sauf pour le PBDE-209 (35%), avec des concentrations médianes comprises (sauf pour le PBDE-209) entre 15 et 190 ng/l.
- À l'âge de 12 ans, les taux de détection étaient supérieurs à 65 % sauf pour le PBDE-209 (2%), avec des concentrations médianes comprises (sauf pour le PBDE-209) entre 14 et 91 ng/l.
- Tenant compte des faibles concentrations observées et de leur faible transformation métabolique, il est peu vraisemblable qu'elles puissent être à l'origine d'interactions métaboliques susceptibles de modifier de manière significative les constantes d'élimination.
- De ce fait, les interactions n'ont pas été décrites dans le modèle. Et quand bien même il existerait une interaction résiduelle, cette influence serait déjà prise en compte dans les échantillons et lors du calcul des constantes d'élimination ($T_{1/2}$ issue de la littérature).

Développement du modèle

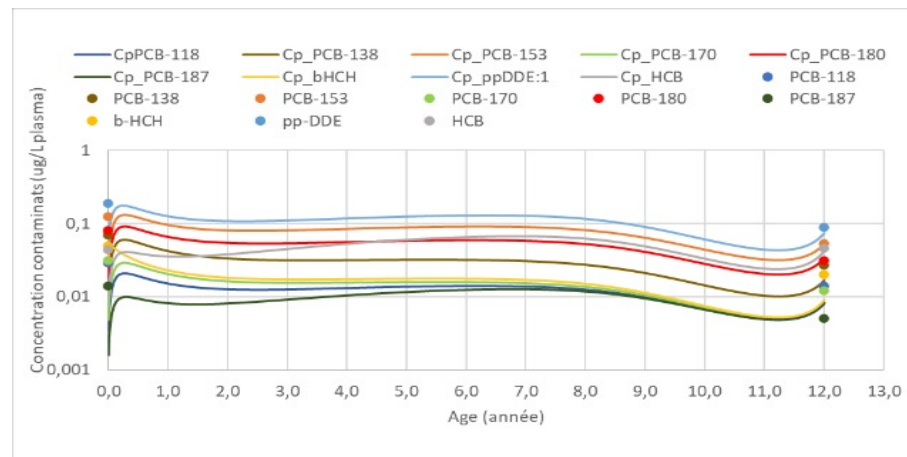
- Représentation conceptuelle du modèle
- Identification dans la littérature des paramètres tels que les caractéristiques anatomiques, physiologiques et biochimiques de l'espèce considérée (*p. ex.*, les courbes de croissance), demi-vie des contaminants ...
- Description des équations pharmacocinétiques
- Optimisation, en s'appuyant sur un échantillon aléatoire de 10 % des données de la cohorte PELAGIE
- Analyses de sensibilité des paramètres employés
- Évaluer la prédictibilité en confrontant le modèle optimisé à des données mesurées en utilisant 90 % des données restantes de la cohorte PELAGIE.

Prédictibilité du modèle

Garçons



Filles



Les simulations montrent que pour chacun des contaminants; le rapport « données simulées » sur « données mesurées » sont inférieures à 2, ce qui est considéré comme acceptable selon les critères émis par l'OMS en 2010.

Discussion - I

- Le modèle prédit relativement bien les concentrations plasmatiques aux 2 points de mesure, à la naissance et à 12 ans;
- Les expositions via l'allaitement sont décrites dans le modèle, mais n'ont pas été incluses dans les simulations, car nous ne disposons pas de données sur leurs concentrations dans le lait maternel;
- Des données provenant d'études supplémentaires seraient nécessaires pour raffiner le modèle et réduire les incertitudes;
- Le modèle est facilement modifiable (p. ex. ajouts d'un compartiment ou d'une interaction, etc.) sur la plateforme Berkeley Madonna.

Discussion - II

- **Les mélanges de contaminants soulèvent des interrogations sur la nature des effets toxiques qui pourraient en résulter et sur leurs implications au regard de l'évaluation des risques sanitaires (ERS);**
- **Ce présent modèle peut donc constituer un point de départ pour la construction d'un outil en ERS.**

Merci pour votre attention