



HAL
open science

Modélisation toxicocinétique de la concentration sanguine de 2,3,7,8- tétrachloro-p-dioxine après ingestion chez la femme

Frédéric Y. Bois

► **To cite this version:**

Frédéric Y. Bois. Modélisation toxicocinétique de la concentration sanguine de 2,3,7,8- tétrachloro-p-dioxine après ingestion chez la femme. *Environnement, Risques & Santé*, 2003, 2 (1), pp.45-53. ineris-00961879

HAL Id: ineris-00961879

<https://ineris.hal.science/ineris-00961879>

Submitted on 20 Mar 2014

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.

INERIS

**Modélisation Toxicocinétique de la Concentration Sanguine de
2,3,7,8-Tétrachloro-*p*-Dioxine après Ingestion chez la Femme**

Frédéric Yves Bois

Unité de Toxicologie Expérimentale.

Décembre 2002.

Résumé

Les décisions en matière de santé publique peuvent avoir à se prendre dans l'urgence. C'est en particulier le cas lors de contaminations accidentelles, ou volontaires, de l'environnement ou de l'alimentation. Dans de telles conditions, il peut être difficile de recenser et de surveiller les sujets exposés. La modélisation mathématique des intoxications ou des épidémies est une discipline scientifique relativement bien développée qui peut fournir une aide précieuse à l'évaluation des risques et à la prise de décisions. La tendance actuelle est au développement de modèles dits "physiologiques", qui décrivent aussi finement que nécessaire la structure et les fonctions du corps ou ses pathologies. Les bases scientifiquement vérifiables de ces modèles leur confèrent un crédit de confiance non négligeable lorsqu'il s'agit de fournir des prédictions de quantités inobservées. Nous illustrons ce propos par l'exemple de l'estimation de la dose interne de 2,3,7,8-tétrachloro-*p*-dioxine (TCDD) reçue suite à la consommation de poulets d'élevage nourris avec des graisses contaminées, en Belgique. Les calculs effectués à l'aide d'un modèle "toxicocinétique" physiologique montrent que, comparativement à l'exposition de fond habituelle en Europe, l'ingestion par une femme adulte de 100 pg de TCDD, deux fois par semaine, durant 3 semaines, n'entraîne qu'une augmentation minimale (inférieure au pourcent) de la concentration sanguine de TCDD. L'utilisation de simulations stochastiques (par la méthode "Monte Carlo") indique que ces prédictions ont une très bonne précision. Ce type de calcul prédictif du risque est applicable à de nombreux produits et à de nombreuses situations d'exposition.

Introduction

Paracelse avait déjà bien compris que la dose fait le poison. Mais qu'est-ce que la "dose" reçue lors d'une exposition ? Traditionnellement, elle est définie comme la quantité ingérée ou comme le produit d'une concentration inhalée par le temps d'exposition. Il s'agit là de mesures simples de la "dose d'exposition". Mais peut-on inférer la dose d'exposition produisant un effet toxique chez l'Homme à partir de celle observée chez l'animal ? D'importantes différences existent entre les animaux de laboratoire et l'Homme, ou même entre individus d'ethnies, sexes, ou âges différents. On sait par ailleurs que les effets toxiques sont plutôt liés à la quantité de toxique retenu dans le corps (lorsqu'il y a excrétion par exhalation, par exemple) ou bien à la quantité de métabolites produits lors de réactions enzymatiques (si ces métabolites sont cause de la toxicité du produit administré). En conséquence, pour une même dose d'exposition, la "dose interne" directement responsable de la toxicité ne sera pas obligatoirement proportionnelle à la dose d'exposition et ne sera certainement pas la même selon les espèces ou les personnes. Une contamination ponctuelle forte peut très bien se traduire par une augmentation relativement faible d'un métabolite toxique, ne serait-ce que par saturation des enzymes responsables. A l'inverse, une voie métabolique de détoxification absente chez l'enfant peut le rendre particulièrement susceptible à cette contamination. Mesurer ou évaluer la dose interne (au niveau cellulaire, par exemple) est donc devenu une activité importante en toxicologie car c'est l'un des premiers pas de l'évaluation des risques sanitaires. Pour cela on dispose d'outils d'analyse, les biomarqueurs, et d'outils de

PREPRINT REPORT

synthèse, les modèles mathématiques toxicocinétiques. La toxicocinétique décrit les phénomènes d'absorption, transport, métabolisme, et élimination des produits chimiques dans le corps [1]. Elle bénéficie de techniques de modélisation avancées, développées en grande partie en soutien au développement et à l'utilisation des médicaments. Les exemples d'application abondent ; celui de la 2,3,7,8-tétrachloro-*p*-dioxine (TCDD) est particulièrement illustratif de la question.

La TCDD est un produit rémanent dont on trouve des traces dans tous les milieux et sur l'ensemble du globe [2]. Elle s'accumule dans les graisses animales et donc dans l'ensemble des chaînes trophiques. En conséquence, l'exposition des populations humaines à la TCDD est quasiment inévitable, ne serait-ce qu'à très faibles doses. Par ailleurs, les effets de la TCDD sont multiples. Elle est très toxique chez certaines espèces animales (en particulier, le cobaye) [3]. C'est un inducteur enzymatique puissant, et elle entraîne des perturbations endocriniennes du développement [4]. Elle est cancérigène chez l'animal, et il se pourrait qu'elle le soit aussi pour l'humain [3]. Que dire du risque d'intoxication à court ou long terme suite à une ingestion ponctuelle de TCDD (par exemple suite à la consommation de viande contaminée), au regard du risque potentiel que pose l'exposition "de base" par ce produit ? Une partie de la réponse peut être donnée par l'estimation d'une dose interne de TCDD liée plus directement au risque d'effet toxique que la quantité ingérée. Comparer, par exemple, la concentration sanguine de base de TCDD à celle suivant une contamination ponctuelle permet de juger de l'augmentation relative du risque due à cette dernière. Il est cependant difficile d'obtenir, chez les populations exposées, des données sur la dose interne avant et après contamination. Cela supposerait par exemple un suivi régulier, extrêmement coûteux, de l'ensemble de la population. C'est précisément dans ce cas que la modélisation toxicocinétique peut aider à la prise de décision, puisqu'elle permet d'estimer *a priori* une dose interne, sur la base de données déjà acquises sur la physiologie humaine et la toxicocinétique de la TCDD.

La toxicocinétique des dioxines a fait l'objet de revues par l'IARC [3] et l'INSERM [2]. Nous rappelons ici brièvement les grandes lignes de celle de la TCDD et le lecteur est convié à se reporter à ces publications pour plus de détails. Chez l'adulte ou l'enfant, après ingestion, environ 90% de la dose de TCDD prise est absorbée. Par contre, à travers la peau, la TCDD est faiblement absorbée (le millième environ d'une dose appliquée sur la peau est absorbé par heure). Des expositions par inhalation n'ont pas été rapportées, mais il est probable que l'absorption serait complète dans ce cas. La distribution de la TCDD dans le corps se fait essentiellement en fonction de la teneur en graisses des différents tissus. Les concentrations tissulaires de TCDD exprimées en quantité par masse de graisse dans le tissu concerné sont donc sensiblement les mêmes. Ces concentrations, pour un sujet donné, peuvent être obtenues à l'aide d'une seule mesure de concentration de TCDD (par exemple, chez la femme allaitant, dans le lait) et de la connaissance des teneurs en lipides des différents tissus [5] (Tableau 1). Le métabolisme et l'excrétion fécale passive sont les deux voies d'élimination habituelle de la TCDD mais la part relative de ces deux processus est difficile à estimer. L'allaitement est aussi une voie potentielle d'élimination de TCDD chez la mère. Le métabolisme de la TCDD, probable-

ment catalysé par les cytochromes P4501A1 et P4501A2, conduit à la substitution de chlore par des groupements hydroxyle et éventuellement à la formation de dichlorocatéchol.

Tableau 1 : Teneur en lipides de différents organes ou tissus humains [5].

Organe	Teneur ^(a)
Graisses	0,859
Foie	0,049
Muscles et peau	0,064
Viscères	0,049

^(a) fraction du poids humide.

Les métabolites sont excrétés dans la bile. Chez l'humain, la demi-vie de la TCDD (durée nécessaire pour voir décroître d'un facteur 2 sa concentration) dans l'organisme dépend fortement de l'âge et de facteurs individuels probablement liés à l'alimentation (indépendamment de l'ingestion de TCDD), à l'adiposité, et à la variabilité du métabolisme d'un individu à l'autre. Cette demi-vie varie entre 2 ans (chez l'enfant) et au moins 30 ans (chez l'adulte âgé), ce qui est très long. A titre de comparaison, la demi-vie de la plupart des médicaments se mesure en heures ou en jours. La détermination précise de la demi-vie est difficile car il faudrait suivre de nombreux individus pendant longtemps pour avoir de bonnes estimations, tout en contrôlant leur apport journalier de TCDD. Il n'y a apparemment qu'une seule étude expérimentale chez un volontaire humain ayant ingéré 105 ng de TCDD [6]. Pour ce sujet, la demi-vie a été estimée être entre 6 et 10 ans, mais le suivi n'a été fait que sur 5 ans, ce qui est insuffisant pour apprécier avec précision une demi-vie aussi longue. L'analyse de cohortes exposées professionnellement ou accidentellement requiert de faire des hypothèses quant à la dose d'exposition et fait appel, au moins implicitement, à divers modèles d'élimination, tous assez mal validés. Ainsi, des analyses successives de la cohorte de Ranch Hand donnent des demi-vies allant de 5,8 à 9,6 ans [7], 10 à 14.1 ans [8], 7,6 à 11 ans [9], 7.7 à 12.3 ans [10], et finalement 4.5 à 28 ans [11]. Ces analyses souffrent de biais de sélections potentiels, de méthodes statistiques parfois sommaires, et aucune n'est pleinement satisfaisante.

Plusieurs modèles toxicocinétiques ont été développés pour décrire la distribution de la TCDD dans le corps et son élimination. Ils ont été utilisés pour analyser des données et tester des hypothèses sur les mécanismes d'action de la TCDD [12-21], pour déterminer prospectivement les risques liés à l'exposition à ces produits [5,22-26], ou pour déterminer rétrospectivement les expositions humaines à la 2,3,7,8-TCDD dans les cohortes de Ranch Hand [7,10,11,27,28] et de Seveso [29].

Des modèles compartimentaux de type classique, relativement simples [1], ont été en général utilisés pour les analyses de toxicocinétique de la TCDD dans les cohortes humaines [7,10,11,23,27-29]. Un modèle compartimental applicable à plusieurs espèces a été proposé par Carrier et coll. [18,19]. Les modèles publiés souffrent cependant de divers problèmes méthodologiques. Ainsi, la sélection des sujets biaise potentiellement les études de Thomaseth et Salvan [10] et de Michalek et Tripathi [11]. L'attribution de valeurs numériques raisonnables aux paramètres de ces modèles requiert un ajustement statistique à des données, mais ces

PREPRINT REPORT

analyses statistiques sont parfois sommaires comme dans van der Molen [28]. Par ailleurs, des modèles à un compartiment et coefficients constants dans le temps décrivent mal ce que l'on sait de la toxicocinétique des dioxines. Dans ces conditions, il ne faut sans doute pas s'étonner de la dispersion des estimations de la demi-vie de la TCDD fournies par ces modèles.

Les modèles toxicocinétiques dits "physiologiques" (modèles TCP) sont en principe plus satisfaisants car ils peuvent décrire de façon plus détaillée les mécanismes connus de l'absorption, distribution, métabolisme et excrétion de la TCDD. Ils regroupent en "compartiments" les tissus et organes du corps ayant mêmes caractéristiques cinétiques (par exemple, même perfusion sanguine par unité de masse et même affinité pour la substance considérée) [30-32]. Les échanges entre compartiments sont régis par les flux sanguins, lymphatiques, ou autres transports et diffusions identifiables physiologiquement. Ces modèles peuvent avoir différents niveaux de complexité, selon les buts poursuivis par la modélisation et les caractéristiques de la substance étudiée (certains ne tiennent pas compte des diffusions, par exemple). Ils créent une description paramétrique de l'organisme et facilitent ainsi les transpositions inter-espèces. Il suffit pour cela, en première approximation, de mettre à l'échelle de l'organisme étudié (rongeur, primate, humain, *etc.*) les volumes des compartiments, les flux sanguins, et autres paramètres physiologiques sans changer les valeurs des paramètres spécifiques de la substance [33,34]. Ces modèles ont une structure complexe et utilisent de nombreux paramètres, mais ces paramètres ont une signification biologique directe (par exemple : le volume du foie). De nombreuses informations sont disponibles *a priori* dans la littérature scientifique sur les valeurs de tels paramètres. Il n'est donc pas nécessaire, en première approximation [35], de les ajuster à des données de toxicocinétique.

Deux, au moins, des modèles TCP publiés pour la TCDD s'attachent exclusivement à décrire sa toxicocinétique chez l'humain [5,13]. Ceux de Lawrence et Gobas [24] ou Wang et coll. [34] abordent le problème de la transposition inter-espèces. Notre but étant de prédire l'accumulation des dioxines chez l'humain lors d'exposition à court ou long terme, le modèle de van der Molen et coll. [5] est le plus adapté car lui seul décrit l'évolution dans le temps du volume des différents organes ou tissus du corps. Il reproduit d'ailleurs de façon satisfaisante, étant donné l'état de nos connaissances, l'évolution de la demi-vie apparente de la TCDD en fonction de l'âge. Il a été partiellement calibré sur la base de données hollandaises et allemandes sur les expositions de fond de la population à la TCDD [5]. La suite de cet article est consacrée à l'exploration de l'impact sur la dose interne de différents scénarios de contamination ponctuelle par la TCDD, superposés à une contamination de fond. Nous utiliserons des simulations stochastiques [36,37] pour déterminer l'incertitude sur les prédictions réalisées par le modèle et analyser sa sensibilité aux variations de ses paramètres.

Méthodes

Modèle

La Figure 1 présente schématiquement le modèle utilisé. Seule l'exposition par ingestion est décrite ici (la totalité de la dose ingérée est supposée être absorbée). La TCDD est supposée se répartir dans le corps entre le sang, les graisses, les muscles et la peau, et les viscères. La formulation originale de van der Molen et coll. [5] considère tous ces compartiments comme étant à l'équilibre de façon instantanée. Cette hypothèse n'est acceptable que si des évolutions lentes de l'absorption sont le facteur limitant de la cinétique du produit. Puisque la simulation d'un court pic d'exposition nous intéresse, nous avons développé une formulation dynamique classique [33], précise à la fois sur de courtes échelles de temps et sur le long-terme. Les équations différentielles définissant le modèle sont données en Annexe. Le volume corporel et celui des compartiments évoluent au cours du temps avec l'âge des individus (équations données en Annexe). La Figure 2 présente l'évolution temporelle de ces paramètres pour la femme (l'évolution est globalement similaire pour l'homme). Les valeurs moyennes (de référence) utilisées pour les paramètres n'évoluant pas dans le temps sont données dans le Tableau 2. Les équations du modèle ont été codées à l'aide du programme *MCSim* [38].

Définition des scénarios d'exposition

Quatre scénarios d'exposition par ingestion ont été simulés. Ils déterminent la valeur de la vitesse d'ingestion, k_i , utilisé dans les équations du modèle.

- Le scénario I correspond à une exposition de base pour une population européenne [5]. Cette exposition dépend de l'âge (car de la consommation alimentaire) ; la quantité ingérée par unité de temps k_i a été approximé par une fonction en escalier (*cf.* Figure 3). Le k_i moyen est d'environ 10 pg/jour après l'âge de 20 ans.
- Le scénario II ajoute au précédent un épisode de contamination correspondant à l'ingestion de 100 pg de TCDD, deux fois par semaine, durant 3 semaines, à l'âge de 35 ans (une telle exposition aurait pu être rencontrée par les personnes fortement exposées à l'occasion de l'incident rapporté en Belgique [39]). Cette surexposition, de 600 pg sur trois semaines, est égale à environ 3 fois l'exposition de base (210 pg) sur la même période.
- Pour le scénario III la quantité ingérée par unité de temps a été divisée par 10 par rapport à celle du scénario I (soit environ 1 pg/jour après l'âge de 20 ans).
- Le scénario IV ajoute au précédent la même contamination passagère que dans le scénario II. La surexposition représente ici 30 fois le niveau de base sur trois semaines.

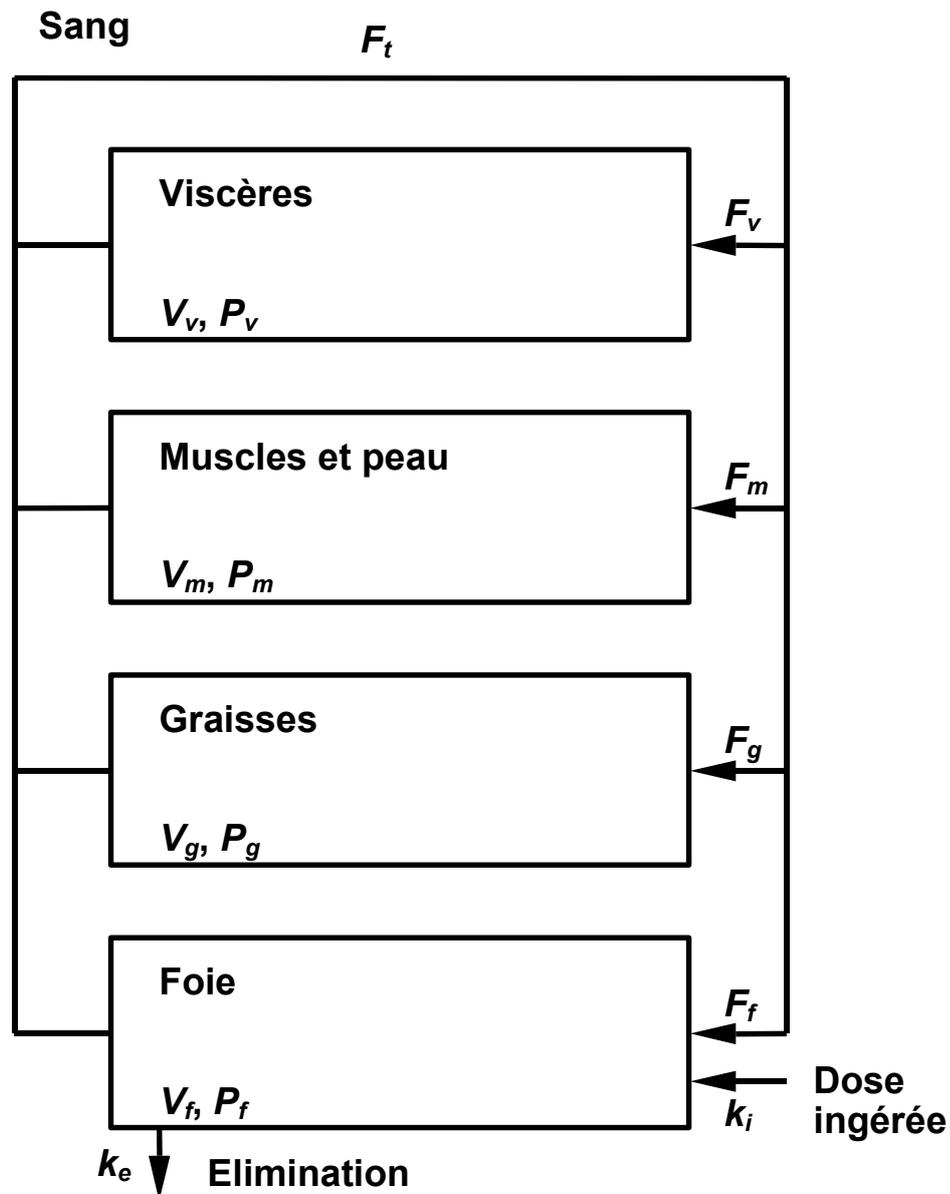


Figure 1 : Schéma du modèle utilisé pour décrire la toxicocinétique de la TCDD dans le corps humain (d'après [5]). Les échanges entre compartiments, caractérisés chacun par un volume, V , et un coefficient de partition, P , sont régis par les flux sanguins, F . L'élimination se fait à une vitesse proportionnelle à la constante d'élimination, k_e . La valeur de ces paramètres est donnée dans le Tableau 2. La quantité ingérée par unité de temps, k_i (en ng/min), est déterminée par le scénario d'exposition considéré (voir texte).

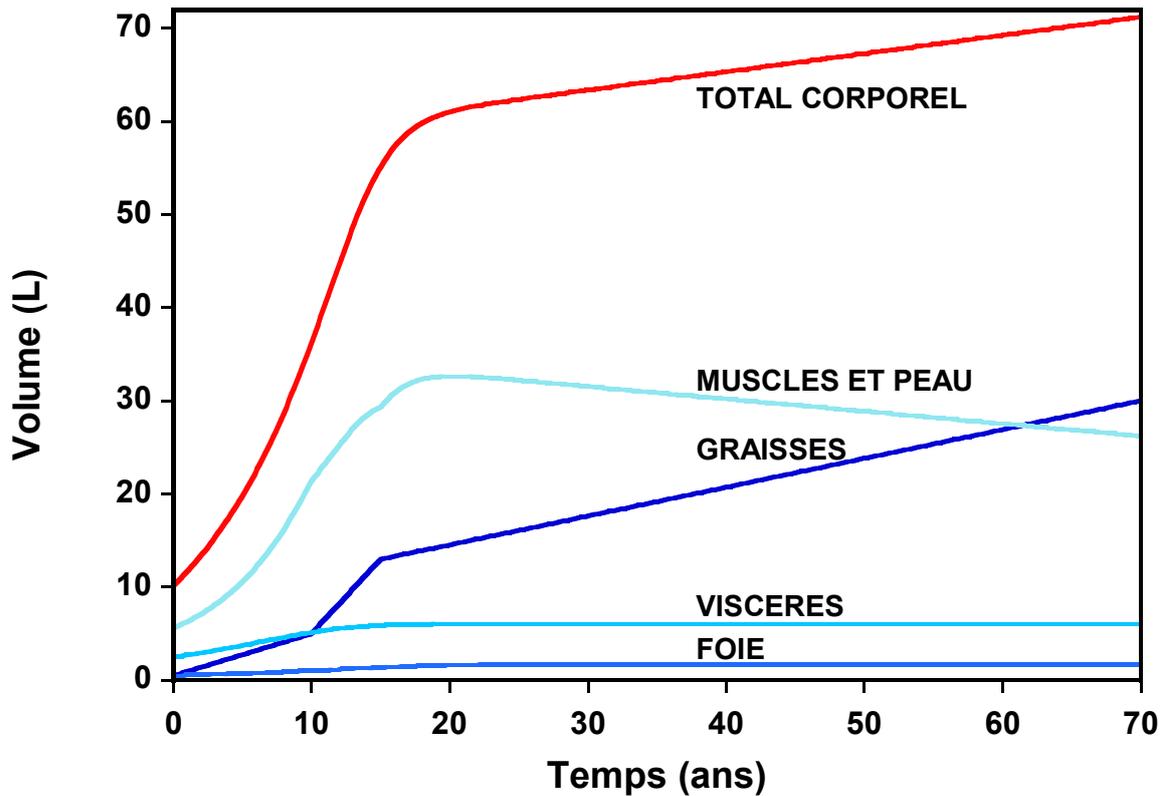


Figure 2 : Evolution temporelle des volumes des différents compartiments du modèle physiologique utilisé pour simuler la distribution de TCDD chez la femme [5].

Simulations stochastiques

Les valeurs de moyennes des paramètres (Tableau 2) ont d'abord été utilisées pour effectuer des prédictions "de référence" des scénarios précédents. Pour estimer la précision de ces prédictions, des simulations Monte Carlo ont aussi été effectuées. Pour cela, des distributions log-normales ont été assignées aux paramètres du modèle figurant dans le Tableau 2. Les moyennes et écarts-types géométriques (respectivement, exponentielles de la moyenne et de l'écart-type en échelle logarithmique) spécifiés sont donnés dans ce même Tableau. Les écarts-types correspondent aux précisions attendues pour de tels paramètres physiologiques, étant donnée la variabilité entre individus de la population [40]. Les dépendances entre paramètres sont, pour autant que possible, prises en compte par l'utilisation de facteurs de proportionnalité; les fractions de flux sanguin, par exemple, permettent de modéliser la dépendance entre débit cardiaque et débit sang vers les différents organes.

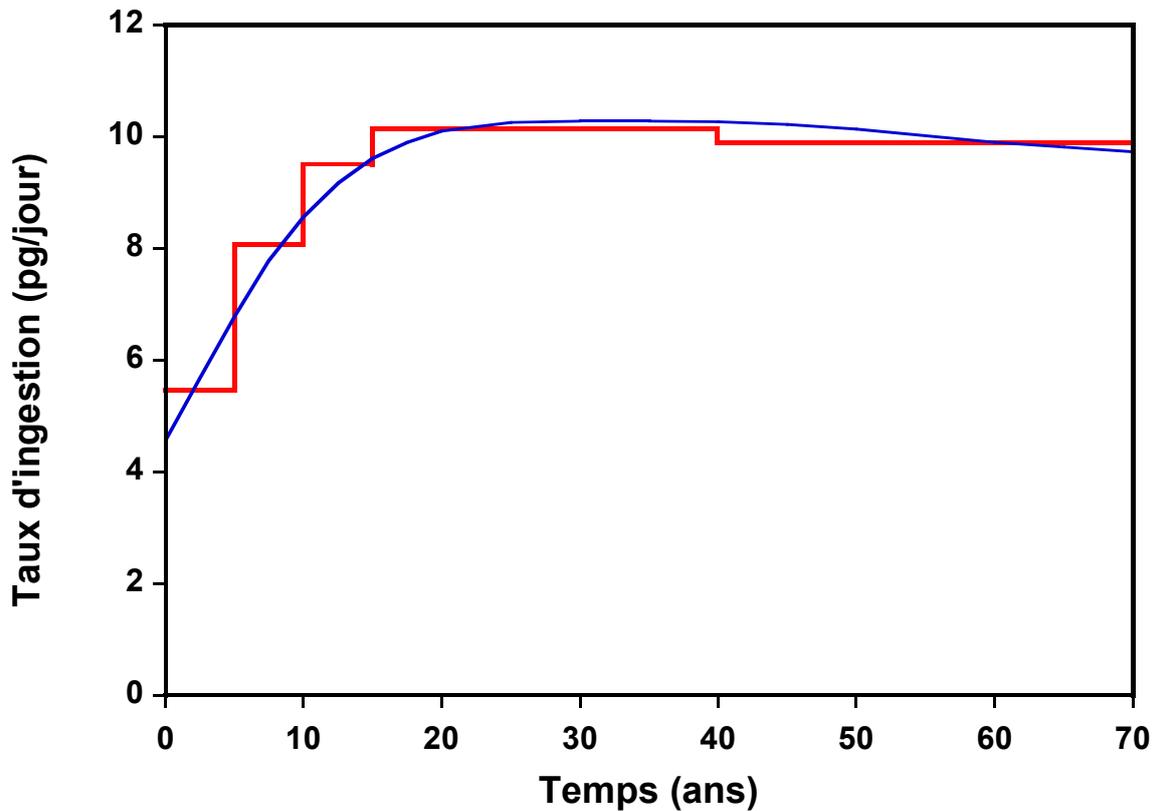


Figure 3 : Exposition de base approximative d'un européen à la TCDD en fonction de l'âge [5]. La quantité ingérée par unité de temps, k_i , est fonction de la consommation de graisses qui elle-même dépend de l'âge. La fonction en escalier correspond à l'approximation utilisée pour les simulations présentées dans l'article.

Les paramètres des équations décrivant l'évolution temporelle des volumes des compartiments ont été échantillonnés selon des lois normales centrées sur leurs valeurs de base (*cf.* Annexe) avec un coefficient de variation (CV) de 10 %. De telles distributions conduisent à une variabilité raisonnable de la distribution des volumes (par exemple, les masses corporelles adultes simulées sont en moyenne de 64 kg, avec un écart-type de 5,8 kg, sous l'hypothèse standard d'une masse volumique de 1). Dix mille simulations stochastiques (effectuées en calculant les scénarios d'exposition après tirage au hasard des valeurs de paramètres dans les distributions spécifiées) ont été faites pour chaque scénario, conduisant à 10000 valeurs de concentration veineuse prédite (à l'âge de 70 ans) pour chacun. Les distributions empiriques de ces 10000 prédictions permettent d'établir leur précision, de leur assigner des intervalles de confiance, écart-types, moyenne, mode, ou toute autre statistique.

Tableau 2 : Moyennes géométriques et écarts-types géométriques des distributions log-normales assignées aux paramètres du modèle toxicocinétique de la TCDD chez la femme. Pour les simulations simples des scénarios d'exposition, les paramètres ont été fixés à la moyenne.

Paramètres ^(a)	Symbole	Moyenne	Ecart-type
Ventilation pulmonaire	F_p	8,0	1,3
Rapport ventilation sur perfusion	R	1,14	1,2
Fractions de flux sanguin			
Graisses	f_g	0,09	1,2
Foie	f_f	0,24	1,2
Muscles et peau	f_m	0,18	1,2
Viscères	f_v	– ^(b)	– ^(b)
Volumes			
Corporel total	V_t	– ^(c)	– ^(c)
Graisses	V_g	– ^(c)	– ^(c)
Foie	V_f	– ^(c)	– ^(c)
Muscles et peau	V_m	– ^(c)	– ^(c)
Viscères	V_v	– ^(c)	– ^(c)
Coefficients de partage ^(d)			
Graisses	P_g	300	1,3
Foie	P_f	25	1,3
Muscles et peau	P_m	4	1,3
Viscères	P_v	10	1,3
Constante d'élimination	k_e	$8,45 \times 10^{-8}$ ^(e)	2,0

^(a) Unités : les volumes sont en litres, les flux sanguins en litres/min, et la constante d'élimination en min^{-1} .

^(b) La fraction de flux sanguin vers les viscères est calculée par différence entre 1 et la somme des fractions de flux vers les autres compartiments.

^(c) Les volumes évoluent en fonction du temps (*cf.* Figure 2 et équations correspondantes en Annexe). Les paramètres de ces équations ont été échantillonnés selon une loi normale centrée sur les valeurs de base avec un coefficient de variation de 10%.

^(d) Coefficients de partage par rapport au sang.

^(e) Correspond à une demi-vie de 15,6 années.

Résultats

Simulations des scénarios

La Figure 4 présente les résultats de la simulation des 4 scénarios d'exposition, pour une femme exposée à la TCDD sa vie durant. La concentration veineuse de TCDD a été prédite entre 1 et 70 ans. Le sang irrigue l'ensemble des organes et les augmentations relatives de sa concentration reflètent celles des autres compartiments. Les scénarios I et II correspondent au panneau A de la Figure. La courbe plonge lors de la puberté (lié à une diminution relative de la masse grasseuse du corps) pour remonter ensuite constamment vers un plateau à 0,025 ng/L (jamais atteint au cours d'une vie humaine). Le scénario II se différencie du premier par un épisode de contamination correspondant à l'ingestion de 100 pg de TCDD deux fois par semaine, durant 3 semaines, à l'âge de 35 ans. Les deux courbes sont visuellement indissociables ; la différence relative est en moyenne de 0,3 % et au plus de 0,5 %. La contamination de base est dix fois plus faible pour les scénarios III et IV (soit 0,0025 ng/L de TCDD dans le sang veineux). Ici encore (Figure 4, panneau B), les courbes de

concentration veineuse de TCDD en fonction du temps sont très proches : la différence relative est en moyenne de 3% et au plus de 5%. Le facteur 10 qui sépare, pour ce résultat, les scénarios I et II des scénarios III et IV est imputable à la différence de contamination de base.

Analyses d'incertitude et de sensibilité

L'incertitude sur les différences relatives précédentes, estimée par l'étendue (rapportée à la médiane) entre le 1^{er} et le 99^{ème} percentile de 10000 simulations stochastiques, est de l'ordre de 5 millièmes (à un temps donné). Les prédictions de ces différences relatives sont donc très précises (mais elles sont conditionnelles aux niveaux d'exposition simulés, et dans une situation réelle l'incertitude sur l'exposition s'ajourerait à celles prises en compte ici). Mesurée de la même façon, l'incertitude, sur les niveaux absolus est de 125%, nettement plus forte. Par exemple à 70 ans, pour le scénario I, la concentration de TCDD dans le sang veineux est estimée à 0,027 ng/L \pm 0,007 ng/L (moyenne \pm SD) avec un 1^{er} percentile à 0,014 ng/L et un 99^{ème} percentile à 0.047 ng/L.

La Figure 5 montre la relation entre le coefficient de partage entre les graisses et le sang et la concentration veineuse de TCDD après 70 ans d'exposition, dans le cas des scénarios I et III (expositions de base). Chaque point représente le résultat d'une simulation stochastique. On voit que les niveaux absolus de TCDD dans le sang sont très fortement corrélés à l'affinité de la TCDD pour les lipides. C'est d'ailleurs le paramètre le plus fortement corrélé de tous ; il explique 94% de la variance de la concentration veineuse de TCDD à 70 ans d'âge, pour l'exposition considérée.

Les augmentations relatives de la concentration veineuse de TCDD, suite à une surexposition brève, sont en partie déterminées par ce même coefficient de partage, mais aussi par la capacité de l'organisme à éliminer le produit (Figure 6) (outre, bien sûr, la taille du pic d'exposition). Ceci dépend du niveau d'exposition de base : dans le cas d'un faible niveau de base, les paramètres toxicocinétiques de la TCDD jouent un plus grand rôle dans la traduction d'une surexposition en un niveau de concentration sanguine donnée, que dans le cas d'un niveau de base "normal".

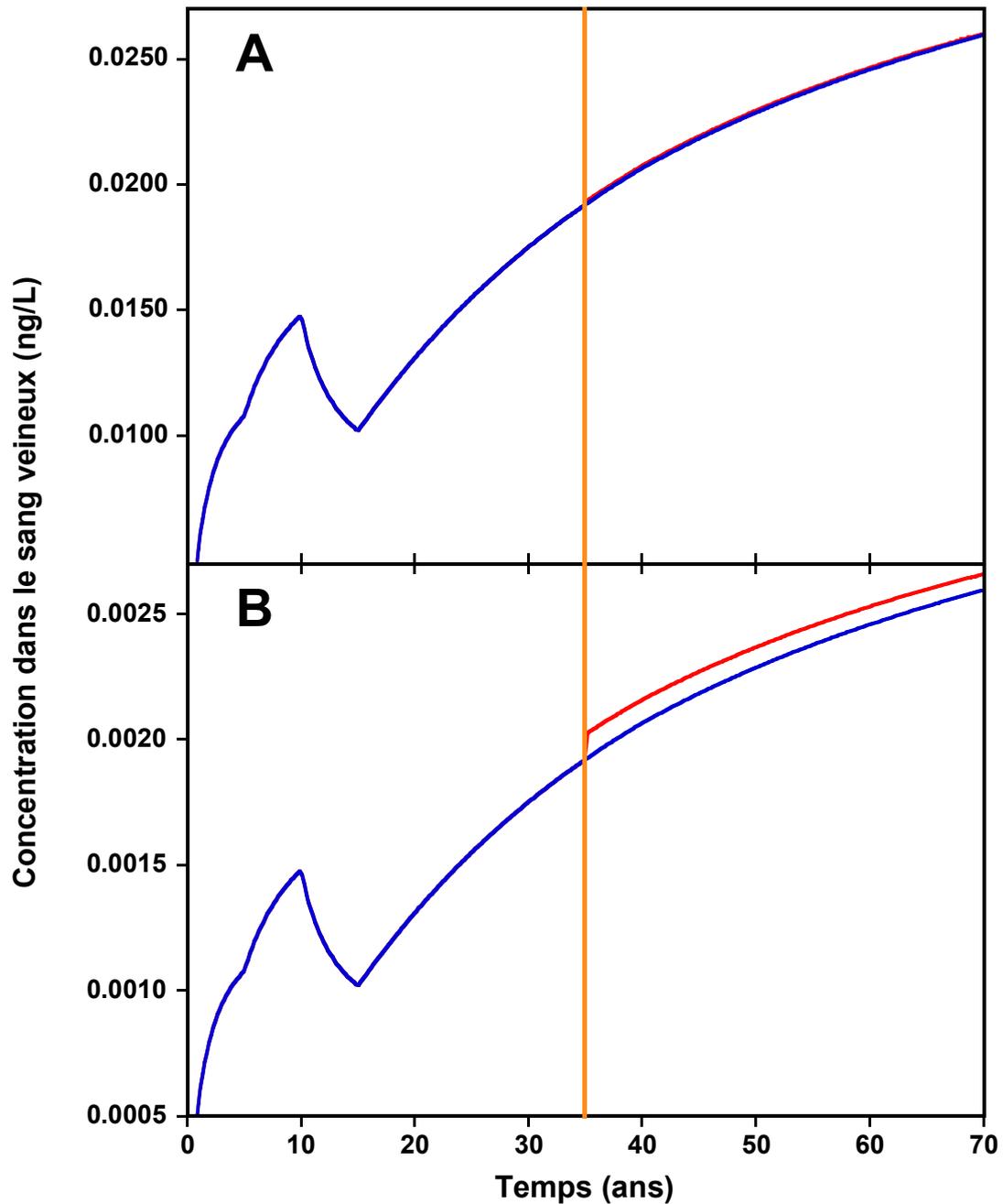


Figure 4 : Prédiction, par le modèle toxicocinétique physiologique, de l'évolution temporelle de la concentration veineuse de TCDD au cours de la vie d'une femme. Quatre scénarios d'exposition ont été simulés. Le scénario I (panneau A, courbe en bleu) correspond à une exposition de base pour la population européenne. Le scénario II (A, rouge) ajoute au précédent un épisode de contamination par ingestion de 100 pg de TCDD, deux fois par semaine, durant 3 semaines, à l'âge de 35 ans. Les scénarios III (B, bleu) et IV (B, rouge) diffèrent des précédents par une exposition journalière de base dix fois plus faible. Le trait vertical correspond à la date de début de surexposition.

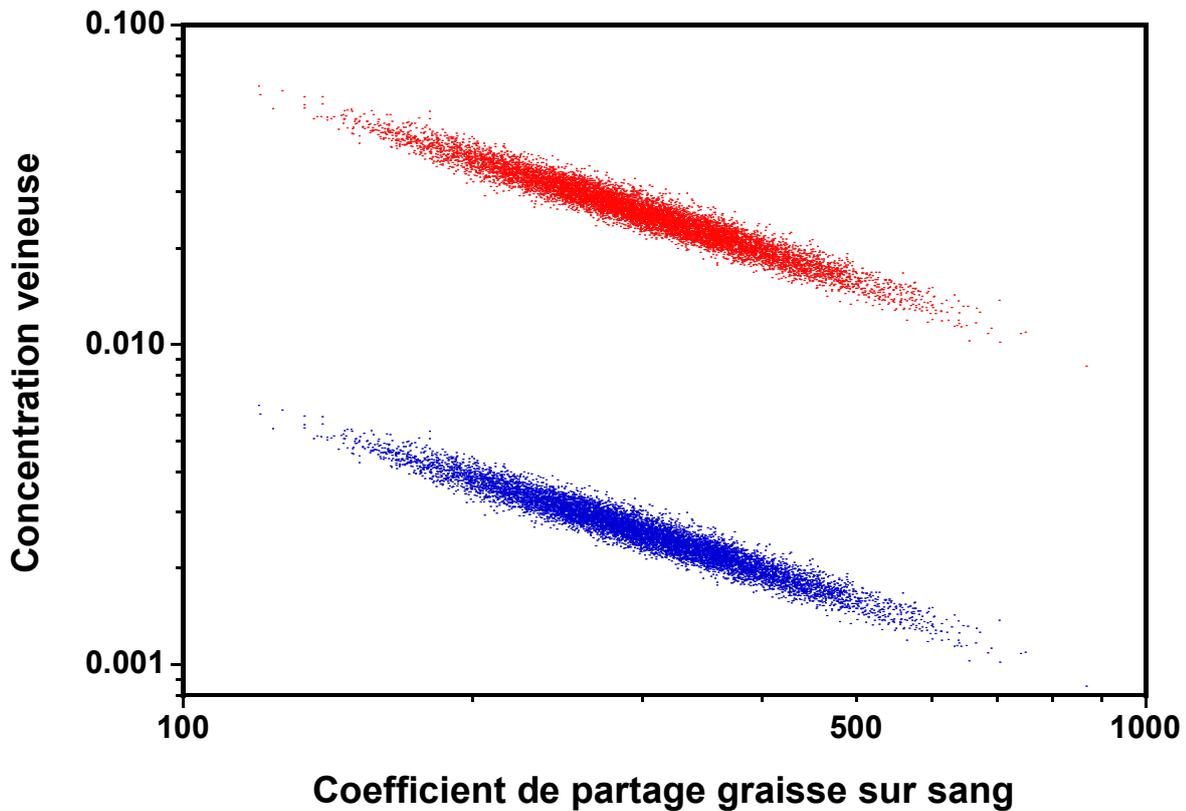


Figure 5 : Relation entre concentration sanguine de TCDD prédite pour une femme de 70 ans et coefficient de partage graisses sur sang (l'un des paramètres du modèle toxicocinétique physiologique). Deux scénarios d'exposition, I et III, ont été simulés (*cf.* texte). Le scénario I (en rouge) correspond à une exposition de base pour la population européenne. Le scénario III (en bleu) correspond à une exposition dix fois plus faible. Chaque point correspond au résultat d'une simulation stochastique du modèle. Les coefficients de partage échantillonnés au hasard conduisent à différentes prédictions de concentration. La forte corrélation ($r = 0,97$) indique une forte sensibilité de la concentration veineuse au paramètre étudié.

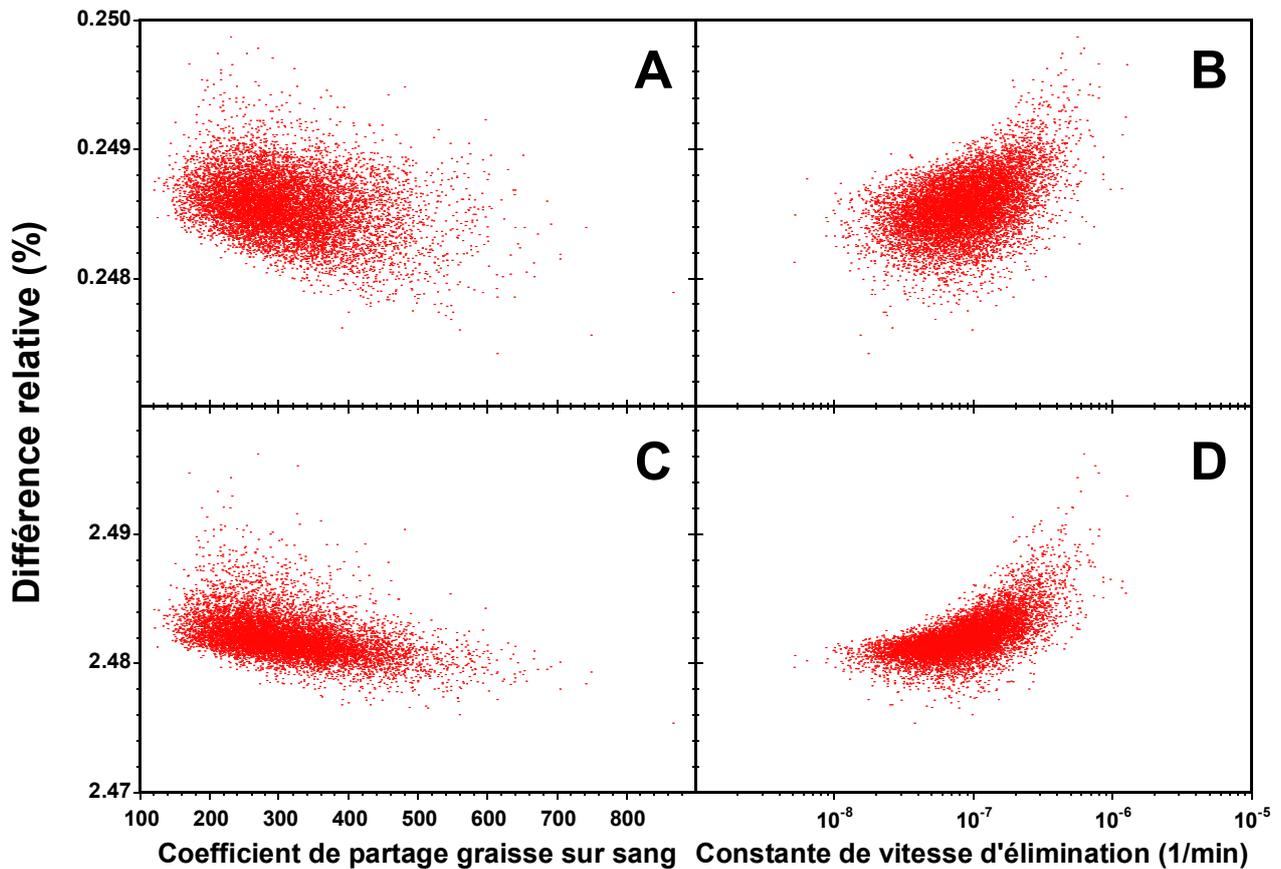


Figure 6 : Relation entre l'impact d'une contamination passagère et deux des paramètres du modèle toxicocinétique physiologique. L'impact est ici mesuré par la différence relative entre la concentration sanguine de TCDD prédite pour une femme de 70 ans dans le scénario II et celle prédite dans le scénario I (panneaux A et B), ou entre le scénario IV et le scénario III (panneaux C et D) (*cf.* texte pour la définition des scénarios). Chaque point correspond au résultat d'une simulation stochastique du modèle. Les paramètres échantillonnés au hasard conduisent à différentes prédictions de concentration. Les impacts, faibles en magnitude, sont conditionnés principalement par les deux paramètres présentés ici.

Discussion

L'utilisation d'un modèle toxicocinétique physiologique permet de prédire, sur des bases scientifiques vérifiables, l'impact d'une contamination ponctuelle par la TCDD sur sa concentration dans le sang humain ou toute autre partie du corps. Le modèle utilisé est en fait applicable à de nombreux autres produits organiques persistants [5]. Il serait intéressant de pouvoir comparer ses prédictions avec des données (ceci a été fait partiellement [5]), mais justement les données adéquates, avec une mesure fiable de l'exposition sont rares chez l'Homme. La structure du modèle est cependant raisonnable. Dans le cas étudié, l'augmentation relative par rapport à une exposition de base "normale" serait seulement de 0,3 à 0,5% (scénario II), et de 3 à 5% pour une exposition de base faible (scénario IV). Ces impacts sont faibles et il est probable que l'effet des

PREPRINT REPORT

surexpositions envisagées ici, sur le risque de toxicité chronique par la TCDD, est négligeable. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus pour la somme des dioxines et des polychlorobiphényles dans le même cas de contamination [41,42]. Rappelons que le modèle présenté est utilisable pour estimer la dose interne *pour une femme*. Il serait facile de le modifier pour décrire l'homme (les équations pour les volumes sont données dans [5]). On peut tenir pour assuré qu'à exposition identique les résultats pour l'homme seraient similaires, à peu de chose près, à ceux obtenus ici. Les calculs indiquent aussi, de façon logique, que les personnes d'habitude moins exposées subissent une augmentation relative supérieure pour la même contamination accidentelle. Les résultats obtenus sont différents de ceux que donneraient des calculs sommaires basés sur la dose d'exposition externe. Par exemple, un calcul basé sur la dose journalière prédirait 1000% d'augmentation pour le scénario II ; un calcul basé sur la dose cumulée sur les trois semaines de surexposition indiquerait 300% d'augmentation... ; au contraire un calcul basé sur l'exposition cumulée jusqu'à l'âge d'exposition (35 ans, ici) donnerait 0,005%. Ces derniers résultats dévient par ordres de magnitude entiers de ceux de la modélisation physiologique, car la toxicocinétique de la TCDD est suffisamment complexe pour fausser le résultat de calculs qui n'en tiendraient pas compte. Naturellement les calculs "sommaires" décrits ci-dessus sont basés sur des hypothèses grossières que seule autoriserait une méconnaissance totale de la toxicocinétique de la TCDD. Il reste que la modélisation physiologique, par la sophistication qu'elle autorise donne accès à une capacité de prédiction difficilement égalable par d'autres moyens.

Le modèle utilisé fait bien sûr diverses simplifications. Le corps est subdivisé en quelques compartiments seulement et le groupe "viscères", en particulier, rassemble des organes assez différents. Cela a probablement peu d'impact sur les concentrations sanguines calculées ici, mais la prédiction précise de concentrations au niveau des organes de la reproduction, par exemple, demanderait une description plus fine de l'organisme. La possibilité d'une élimination par le lait maternel n'est pas non plus prise en compte. La lactation suit en général la grossesse et celle-ci perturbe notablement la répartition des graisses. Nous travaillons d'ailleurs au développement d'un modèle toxicocinétique décrivant la grossesse et la croissance du fœtus, afin de pouvoir examiner plus finement l'exposition de ce dernier lors de contaminations accidentelles à divers polluants. Il aurait été également possible de décrire plusieurs voies d'exposition [43-45], la distribution des métabolites produits [46], ou la toxicocinétique de la TCDD pour diverses espèces animales [34]. Le modèle présenté ici à au moins l'avantage d'être relativement simple et facile à utiliser pour évaluer divers scénarios de contamination par ingestion. Il est d'ailleurs disponible pour des simulations interactives sur le site <http://toxi.ineris.fr> à la page modélisation toxicocinétique. La simulation d'un scénario d'exposition sur un ordinateur de bureau actuel prend quelques minutes. Ce temps est sans commune mesure avec celui que prendrait la collecte d'échantillons auprès d'une population exposée et leur analyse. Il faut aussi prendre en compte le faible niveau de faisabilité des études de terrain en la matière (difficulté de recensement des sujets exposés, de la reconstruction de leurs expositions passées, *etc.*), et la balance entre coût et précision des résultats des différentes méthodes. Ceci confère un avantage certain à la modélisation en situation d'urgence, au moins pour prendre des mesures préventives ou communiquer rationnellement avec le public, en attendant les résultats d'un suivi épidémiologique. Nous avons également montré que l'application des techniques de simulation

stochastique aux modèles toxicocinétiques permet de déterminer l'incertitude sur leurs prédictions. La connaissance de cette incertitude est essentielle pour juger de la fiabilité des résultats obtenus, et prendre à bon escient des décisions sur cette base. La précision des résultats présentés ici est très bonne et les prédictions ne sont pas très sensibles aux hypothèses qui ont été faites sur les valeurs des paramètres du modèle (si ce n'est sur la valeur du coefficient de partage entre graisses et sang, relativement bien connu). Par ailleurs, de par ses bases physiologiques, nous sommes assurés que la structure du modèle est fondamentalement correcte. Il faut noter que les résultats obtenus sont conditionnels aux expositions simulées. Les expositions réelles à la TCDD sont très différentes d'un sujet à l'autre et représentent une source importante d'incertitude dont nous n'avons pas tenu compte, puisque notre but était d'étudier des scénarios précis d'exposition. Il serait toujours possible, si cela s'avérait nécessaire, d'effectuer des simulations stochastiques variant aléatoirement les niveaux d'exposition.

Des simulations stochastiques plus sophistiquées que celles utilisées ici (par exemple, selon des chaînes de Markov [47,48]) peuvent être utilisées pour ajuster les modèles toxicocinétiques, même complexes, à des données de terrain ou expérimentales. Ceci permet de réduire, si c'est nécessaire, l'incertitude sur les paramètres de ces modèles. Il est même possible, dans un contexte statistique bayésien [35,40], d'estimer la variabilité des paramètres toxicocinétiques ou d'exposition au sein d'une population. Mais ceci nous emmène hors du sujet du présent article et sera abordé dans une prochaine communication.

Annexe

Les équations définissant le modèle utilisé sont les suivantes :

Pour la quantité de dioxine dans les graisses, les viscères, les muscles et la peau, et le foie :

$$\frac{\partial Q_g}{\partial t} = f_g \cdot F_t \left(C_{art} - \frac{Q_g}{V_g \times P_g} \right) \quad (1)$$

$$\frac{\partial Q_v}{\partial t} = f_v \cdot F_t \left(C_{art} - \frac{Q_v}{V_v \times P_v} \right) \quad (2)$$

$$\frac{\partial Q_m}{\partial t} = f_m \cdot F_t \left(C_{art} - \frac{Q_m}{V_m \times P_m} \right) \quad (3)$$

$$\frac{\partial Q_f}{\partial t} = f_f \cdot F_t \left(C_{art} - \frac{Q_f}{V_f \times P_f} \right) - k_e \times Q_f + k_i \quad (4)$$

La concentration artérielle est calculée par :

$$C_{art} = \left(\frac{f_g \times Q_g}{V_g \times P_g} + \frac{f_v \times Q_v}{V_v \times P_v} + \frac{f_m \times Q_m}{V_m \times P_m} + \frac{f_f \times Q_f}{V_f \times P_f} \right) \quad (5)$$

PREPRINT REPORT

Le débit cardiaque, F_t , est proportionnel à la ventilation pulmonaire, F_p :

$$F_t = 0,7 \times F_p \times R \quad (1)$$

Le volume corporel évolue en fonction de l'âge, t , selon l'équation :

$$V_t = 0,1959 \times t - \frac{57,497}{\left(+4,617 \times \exp \left(-0,572 \times \left(-11,33 \right)^{1/4,617} \right) \right)} \quad (6)$$

Le volume des graisses, des viscères, et du foie évolue également en fonction de l'âge [5] :

$$V_g = \begin{cases} 0,5 + 4,5 \times \frac{t}{10}, & \text{si } t < 10 \\ 0,5 + 4,5 + 8 \times \frac{t-10}{5}, & \text{si } 10 \leq t < 15 \\ 0,5 + 4,5 + 8 + 17 \times \frac{t-15}{55}, & \text{si } t \geq 15 \end{cases} \quad (7)$$

$$V_v = \frac{6,095}{\left(+4,617 \times \exp \left(-0,3937 \times \left(-6,5582 \right)^{1/4,617} \right) \right)} \quad (8)$$

$$V_f = \frac{1,758}{\left(+4,617 \times \exp \left(-0,3309 \times \left(-12,478 \right)^{1/4,617} \right) \right)} \quad (9)$$

Le volume du compartiment "muscles et peau" est calculé par différence entre 90% du volume corporel (car les os non-perfusés sont exclus) et la somme des volumes des autres compartiments :

$$V_m = 0,9 \times V_t - V_g - V_v - V_f \quad (10)$$

Les unités utilisées sont les suivantes : les quantités de TCDD sont en ng, les concentrations de TCDD en ng/L, l'âge en années, les volumes en L, les débits en L/min, la constante d'élimination en min^{-1} , la quantité ingérée par unité de temps en ng/min. La densité du corps est arrondie à 1.

Références

1. Thomas G, Sandouk P, Girre C, Scherrmann J-M. Toxicocinétique des substances chimiques. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Paris, France: Editions Techniques, 1995: 16-001-A-20.
2. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). *Dioxines dans l'Environnement. Quels Risques pour la Santé ?* Paris: Les Editions INSERM, 2000; 406 p.
3. International Agency For Research On Cancer (IARC). *Polychlorinated Dibenzopara-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997 p.
4. Gray LE, Wolf C, Mann P, Ostby JS. In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1997; 146: 237-44.
5. Van der Molen GW, Kooijman SALM, Slob W. A generic toxicokinetic model for persistent lipophilic compounds in humans: an application to TCDD. *Fundamental and Applied Toxicology* 1996; 31: 83-94.
6. Schlatter C. Data on kinetics of PCDDs and PCDFs as a prerequisite for human risk assessment. In: Gallo M, Scheuplein R, Van der Heijden K, editors. *Biological Basis for Risk Assessments of Dioxins and Related Compounds, Branbury Report 35*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991: 215-28.

PREPRINT REPORT

7. Pirkle JL, Wolfe WH, Patterson DG, *et al.* Estimates of the half-life of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in Vietnam veterans of Operation Ranch Hand. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1989; 27: 165-71.
8. Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC, *et al.* Determinants of TCDD half-life in veterans of Operation Ranch Hand. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1994; 41: 481-8.
9. Michalek JE, Pirkle JL, Caudill SP, Tripathi RC, Patterson DG, Jr., Needham LL. Pharmacokinetics of TCDD in veterans of Operation Ranch Hand: 10-year follow-up. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1996; 47: 209-20.
10. Thomaseth K, Salvan A. Estimation of occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin using a minimal physiologic toxicokinetic model. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106 (suppl. 2): 743-53.
11. Michalek JE, Tripathi RC. Pharmacokinetics of TCDD in veterans of Operation Ranch Hand: 15-year follow-up. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 1999; 57: 369-78.
12. Leung HW, Ku RH, Paustenbach DJ, Andersen ME. A physiologically based pharmacokinetic model for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in C57BL/6J and DBA/2J mice. *Toxicology Letters* 1988; 42: 15-28.
13. Kissel JC, Robarge GM. Assessing the elimination of 2, 3, 7, 8-TCDD from humans with a physiologically based pharmacokinetic model. *Chemosphere* 1988; 17: 2017-27.
14. Leung HW, Paustenbach DJ, Murray FJ, Andersen ME. A physiological pharmacokinetic description of the tissue distribution and enzyme-inducing properties of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1990; 103: 399-410.
15. Leung HW, Poland A, Paustenbach DJ, Murray FJ, Andersen ME. Pharmacokinetics of [125I]-2-iodo-3,7,8-trichlorodibenzo-*p*-dioxin in mice: analysis with a physiological modeling approach. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1990; 103: 411-9.
16. Kohn MC, Lucier GW, Clark GC, Sewall C, Tritscher AM, Portier CJ. A mechanistic model of effects of dioxin on gene expression in the rat liver. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1993; 120: 138-54.
17. Kedderis LB, Mills JJ, Andersen ME, Birnbaum LS. A physiologically based pharmacokinetic model for 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-*p*-dioxin (TBDD) in the rat: tissue distribution and CYP1A induction. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1993; 121: 87-98.
18. Carrier G, Brunet RC, Brodeur J. Modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in mammals, including humans. I. Nonlinear distribution of PCDD/PCDF body burden between liver and adipose tissues. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1995; 131: 253-66.
19. Carrier G, Brunet RC, Brodeur J. Modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in mammals, including humans. II. Kinetics of absorption and disposition of PCDDs/PCDFs. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1995; 131: 267-76.
20. Kohn MC, Sewall CH, Lucier GW, Portier CJ. A mechanistic model of effects of dioxin on thyroid hormones in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1996; 136: 29-48.
21. Kelley SK, Nilsson CB, Green MH, Green JB, Hakansson H. Use of model-based compartmental analysis to study effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on vitamin A kinetics in rats. *Toxicological Sciences* 1998; 44: 1-13.
22. Andersen ME, Mills JJ, Gargas ML, *et al.* Modeling receptor-mediated processes with dioxin: implications for pharmacokinetics and risk assessment. *Risk Analysis* 1993; 13: 25-36.
23. Campbell CA, Teschke K, Bert J, Quintana PJ, Hertzman C. Pharmacokinetic model of dioxin and furan levels in adipose tissue from sawmill work involving chlorophenate fungicides. *Chemosphere* 1996; 33: 2373-81.
24. Lawrence GS, Gobas FA. A pharmacokinetic analysis of interspecies extrapolation in dioxin risk assessment. *Chemosphere* 1997; 35: 427-52.
25. Andersen ME, Eklund CR, Mills JJ, Barton HA, Birnbaum LS. A multicompartment geometric model of the liver in relation to regional induction of cytochrome P450s. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1997; 144: 135-44.
26. Andersen ME, Birnbaum LS, Barton HA, Eklund CR. Regional hepatic CYP1A1 and CYP1A2 induction with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin evaluated with a multicompartment geometric model of hepatic zonation. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1997; 144: 145-55.

PREPRINT REPORT

27. Michalek JE, Tripathi RC, Caudill SP, Pirkle JL. Investigation of TCDD half-life heterogeneity in veterans of Operation Ranch Hand [published erratum appeared in the *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1992, **36**:431]. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1992; 35: 29-38.
28. Van der Molen GW, Kooijman SALM, Michalek JE, Slob W. The estimation of elimination rates of persistent compounds: a re-analysis of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin levels in Vietnam veterans. *Chemosphere* 1998; 37: 1833-44.
29. Bois FY, Eskenazi B. Possible risk of endometriosis for Seveso (Italy) residents - An assessment of exposure levels. *Environmental Health Perspectives* 1994; 102: 476-7.
30. Bois FY, Bernillon P. Transposer de l'animal à l'humain : les modèles pharmacocinétiques physiologiques. In: *Science et Décision en Santé Environnementale - Les Enjeux de l'Evaluation et de la Gestion des Risques*. Vandoeuvre lès Nancy: Société Française de Santé Publique, 1996: 127-38.
31. Bailer AJ, Dankovic DA. An introduction to the use of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment. *Statistical Methods in Medical Research* 1997; 6: 341-58.
32. Bois FY. Analysis of PBPK models for risk characterization. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 895: 317-37.
33. Gerlowski LE, Jain RK. Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1983; 72: 1103-27.
34. Wang X, Santostefano MJ, DeVito MJ, Birnbaum LS. Extrapolation of a PBPK model for dioxins across dosage regimen, gender, strain, and species. *Toxicological Sciences* 2000; 56: 49-60.
35. Bernillon P, Bois FY. Statistical issues in toxicokinetic modeling: a Bayesian perspective. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108 (suppl. 5): 883-93.
36. Iman RL, Helton JC. An investigation of uncertainty and sensitivity analysis techniques for computer models. *Risk Analysis* 1988; 8: 71-90.
37. Spear R, Bois F. Parameter variability and the interpretation of physiologically based pharmacokinetic modeling results. *Environmental Health Perspectives* 1994; 102 (suppl. 11): 61-6.
38. Bois FY, Maszle D. MCSim: a simulation program. *Journal of Statistical Software* 1997; 2(9): <http://www.stat.ucla.edu/journals/jss/v02/i9> (also available at <http://freedomatic.free.fr>).
39. Bernard A, Hermans C, Broeckaert F, de Poorter G, de Cock A, Houins G. Food contamination by PCBs and dioxins. *Nature* 1999; 401: 231-2.
40. Bois FY. Applications of population approaches in toxicology. *Toxicology Letters* 2001; 120: 385-94.
41. Bernard A, Broeckaert F, De Poorter G, *et al.* The Belgian PCB/dioxin incident: analysis of the food chain contamination and health risk evaluation. *Environmental Research - Section A* 2002; 88: 1-18.
42. Parzefall W. Risk assessment of dioxin contamination in human food. *Food and Chemical Toxicology* 2002; 40: 1185-9.
43. Davis NR, Mapleson WW. Structure and quantification of a physiological model of the distribution of injected agents and inhaled anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia* 1981; 53: 399-405.
44. Staats DA, Fisher JW, Connolly RB. Gastrointestinal absorption of xenobiotics in physiologically based pharmacokinetic models. *Drug Metabolism and Disposition* 1991; 19: 144-8.
45. Corley RA, Markham DA, Banks C, Delorme P, Masterman A, Houle JM. Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. *Fundamental and Applied Toxicology* 1997; 39: 120-30.
46. Bois FY, Smith M, Spear RC. Mechanisms of benzene carcinogenesis: application of a physiological model of benzene pharmacokinetics and metabolism. *Toxicology Letters* 1991; 56: 283-98.
47. Gelman A, Rubin DB. Markov chain Monte Carlo methods in biostatistics. *Statistical Methods in Medical Research* 1996; 5: 339-55.
48. Gelman A, Bois FY, Jiang J. Physiological pharmacokinetic analysis using population modeling and informative prior distributions. *Journal of the American Statistical Association* 1996; 91: 1400-12.