

Caractérisation des facteurs d'influence
sur la variabilité toxicocinétique
interindividuelle aux fins de l'analyse
du risque toxicologique – Résumé

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Rapport de recherche

Caractérisation des facteurs d'influence sur la variabilité toxicocinétique interindividuelle aux fins de l'analyse du risque toxicologique – Résumé

Direction de la santé environnementale
et de la toxicologie

Mars 2014

AUTEUR

Mathieu Valcke, Ph. D., expert et chercheur d'établissement
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

RELECTURE

Denise Phaneuf, B. Pharm., pharmacienne
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

MISE EN PAGES

Katia Raby
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

Evelyne Chalandon
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier l'INSPQ pour lui avoir permis de poursuivre ses études doctorales portant sur le sujet du présent rapport tout en maintenant son lien d'emploi, lui assurant ainsi une certaine sécurité financière. Il tient également à remercier le docteur Kannan Krishnan, de l'Université de Montréal, qui l'a supervisé durant le processus. Le soutien des collègues et du personnel du Département de santé environnementale et santé au travail de l'Université de Montréal a également été fort apprécié. Finalement, l'auteur souhaite remercier le *Programme stratégique de formation en recherche transdisciplinaire sur les interventions en santé publique (4P)* des Instituts de recherche en santé du Canada et du Réseau de recherche en santé des populations du Québec pour la bourse doctorale octroyée.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 2^e TRIMESTRE 2014
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-70478-2 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2014)

AVANT-PROPOS

Dans le cadre d'une entente ayant pour objectif le soutien aux études doctorales en lien avec la programmation de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), l'auteur du présent document a poursuivi, de septembre 2007 à novembre 2011, des études doctorales tout en maintenant son lien d'emploi avec l'INSPQ. L'entente était conditionnelle à ce que le sujet de recherche choisi concerne un thème lié aux activités régulières de l'INSPQ. Ainsi, le sujet choisi traite de l'étude des facteurs affectant la variabilité interindividuelle des doses internes de contaminants environnementaux dans la population, lors d'expositions à une même dose ou concentration. La portée de cette étude relève directement du domaine de l'évaluation des risques toxicologiques. En particulier, elle a pour application pratique l'estimation de la validité des normes en santé environnementale du point de vue de leur capacité à protéger adéquatement tous les individus d'une population. De plus, cette étude permet de déterminer les sous-groupes de la population qui sont les plus susceptibles de présenter des doses internes de contaminants élevées lors d'une exposition donnée. Le sujet de recherche retenu s'inscrit donc dans le rôle des autorités de santé publique, qui est de procéder à l'identification des populations vulnérables et des facteurs contribuant à cette vulnérabilité accrue.

Enfin l'une des conditions de l'entente signée entre l'auteur et l'INSPQ consistait en la rédaction, par l'auteur, d'un rapport scientifique synthèse portant sur le contenu de sa thèse¹, destiné à la liste de publications de l'INSPQ. C'est ce rapport qui est présenté ici.

¹ Valcke, Mathieu. (2011). *Caractérisation de la composante toxicocinétique du facteur d'ajustement pour la variabilité interindividuelle utilisé en analyse du risque toxicologique*. Thèse, Université de Montréal.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	V
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS	IX
INTRODUCTION	1
1 NOTIONS PRÉLIMINAIRES	3
1.1 Principes de l'évaluation du risque toxicologique	3
1.2 Facteur d'incertitude sur la variabilité interindividuelle	4
1.2.1 Description	4
1.2.2 Origines de la variabilité interindividuelle toxicocinétique.....	5
1.2.3 Quantification distincte des composantes toxicocinétique et toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuelle	7
1.3 Évaluation de la valeur et de l'adéquation de la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude pour la variabilité interindividuelle (FI-TC).....	8
1.3.1 Évaluation à partir de mesures expérimentales	9
1.3.2 Évaluation à partir de données modélisées	12
2 JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE	15
2.1 Problématique.....	15
2.2 Hypothèse et objectifs.....	16
2.3 Présentation du travail	16
3 ÉLÉMENTS DE MÉTHODOLOGIE COMMUNS	17
3.1 Évaluation des modèles utilisés	17
3.2 Choix de substances types	17
3.3 Considération de la variabilité interindividuelle des paramètres des modèles toxicocinétiques	18
3.3.1 Ajustement de la clairance intrinsèque en fonction du contenu enzymatique.....	18
3.3.2 Calcul des paramètres physiologiques entrant dans les modèles.....	19
3.4 Simulation de Monte-Carlo des doses internes et calculs des FACH	20
4 CORPS DE LA RECHERCHE	23
4.1 Volet I : FACH en fonction de la voie d'exposition	23
4.1.1 Question de recherche étudiée.....	23
4.1.2 Méthode générale suivie	23
4.1.3 Principaux résultats	24
4.2 Volet II : FACH en fonction de la durée et de l'intensité de l'exposition	27
4.2.1 Question de recherche étudiée.....	27
4.2.2 Méthode générale suivie	27
4.2.3 Principaux résultats	28
4.3 Volet III : FACH en fonction de la voie métabolique et des propriétés physico/biochimiques du substrat.....	31

4.3.1	Question de recherche étudiée	31
4.3.2	Méthode générale suivie	32
4.3.3	Principaux résultats obtenus	36
4.4	Volet IV : FACH en fonction du référent considéré et des caractéristiques de la population	38
4.4.1	Question de recherche étudiée	38
4.4.2	Méthode générale suivie	39
4.4.3	Principaux résultats obtenus	40
5	DISCUSSION ET SYNTHÈSE.....	47
	RÉFÉRENCES	53
ANNEXE	RÉFÉRENCE DES ARTICLES PUBLIÉS ISSUS DE LA THÈSE DE DOCTORAT ORIGINALE	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Facteurs d'incertitude à appliquer en théorie lors de l'élaboration des valeurs toxicologiques de référence	4
Tableau 2	Résumé des différences dans les étapes de la toxicocinétique humaine entre les adultes et d'autres sous-groupes potentiellement sensibles	5
Tableau 3	Comparaison des taux d'exposition par différentes voies chez des enfants d'âges variables, par rapport à l'adulte	6
Tableau 4	FACH catégoriels déterminés dans la littérature, selon la voie métabolique empruntée.....	11
Tableau 5	Études sur la modélisation de la variabilité toxicocinétique entre les adultes et d'autres sous-groupes.....	14
Tableau 6	Distributions statistiques des paramètres physiologiques et des variables aléatoires utilisées dans les modèles physiologiques pour chaque sous-groupe examiné	21
Tableau 7	FACH obtenus sur la base des distributions de la concentration maximale atteinte dans chaque sous-groupe considéré, en fonction des divers scénarios d'exposition à durée et intensité variable.....	26
Tableau 8	Détermination des concentrations d'exposition, et durées considérées, aux fins des simulations TCBP effectuées dans le volet II de l'étude	28
Tableau 9	FACH obtenus sur la base des distributions de la concentration maximale atteinte dans chaque sous-groupe considéré, en fonction des divers scénarios d'exposition à durée et intensité variable.....	29
Tableau 10	Détermination de la clairance intrinsèque normalisée chez l'adulte pour chaque voie métabolique étudiée, en fonction de la valeur d'E visée.....	33
Tableau 11	Valeurs comparatives d'E entre l'adulte et divers enfants moyens, et impact correspondant sur la fraction d'une dose ingérée disponible pour l'exposition systémique suite à son premier passage au foie, pour des substrats théoriques du CYP2E1 et du CYP1A2.....	38
Tableau 12	Nombre d'individus requis dans chaque sous-groupe pour la reconstruction d'une population théorique de 100 000 individus, avec le profil démographique canadien.....	40
Tableau 13	Valeurs de FACH déterminées pour le benzène et le 1,4-dioxane à partir des distributions de C_{sang} et de TMET obtenues selon diverses hypothèses.....	43
Tableau 14	Fractions de chaque sous-groupe ou population couvertes par les FACH déterminés selon les diverses hypothèses considérées.....	44

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Variation dépendante de l'âge, du poids (A) et de la perfusion (B) du foie (◆), du cerveau (■), des muscles (▲) et des tissus adipeux (×) chez l'humain	6
Figure 2	Attribution, aux composantes toxicocinétique (TC) et toxicodynamique (TD), d'une fraction de la valeur par défaut des facteurs FI et FH	8
Figure 3	Méthodes de calcul du FACH basées sur les distributions de paramètres pharmacocinétiques dans des populations données	9
Figure 4	Schéma illustrant le principe de la modélisation TCBP couplée à la méthode stochastique de simulation de Monte-Carlo	13
Figure 5	Exemple de calcul du volume et du débit hépatique à partir du poids corporel d'un individu donné et des variables aléatoires Y et Z, aux fins de la modélisation physiologique.....	20
Figure 6	Exemple de calcul du FACH à partir de distributions de la concentration sanguine d'une substance donnée, générée pour un même scénario d'exposition chez les adultes (——), les aînés (—), les femmes enceintes (.....) et les nouveau-nés (——). Dans chaque cas, le FACH est calculé comme étant le rapport entre le 95 ^e centile de la distribution et la médiane chez l'adulte. La valeur la plus élevée (3,9, chez les nouveau-nés) est mise en évidence	22
Figure 7	Profils de la concentration sanguine de chloroforme en fonction du temps obtenus chez le nouveau-né, l'enfant, la femme enceinte et l'adulte moyen, pour l'inhalation (A), l'exposition orale bolus ajustée au poids corporel (B) et l'exposition cutanée par le contact avec de l'eau contaminée (C).....	25
Figure 8	Profils de la concentration artérielle en fonction du temps chez le nouveau-né et l'adulte lors d'une exposition continue jusqu'à l'état d'équilibre pour des composés organiques volatils (COV) aux liposolubilités différentes : le benzène (A), le styrène (B) et le 1,4-dioxane (C).....	31
Figure 9	Validation de l'algorithme à l'équilibre pour des substrats inhalés du CYP2E1 (A), ainsi que des médicaments ingérés/infusés, métabolisés par les CYP1A2 et 3A4 (B) ou encore éliminés à plus de 60 % par filtration glomérulaire (C). Les barres verticales indiquent les erreurs types expérimentales	34
Figure 10	Illustration du phénomène de premier passage hépatique et de son impact sur la fraction d'une dose ingérée (DDose) qui peut atteindre la circulation systémique après son premier passage au foie.....	35
Figure 11	Matrices de FACH basés sur la C_{sang} , en fonction de la valeur d'E et du P_b pour les substrats théoriques du CYP2E1 (A, C) et du CYP1A2 (B, D) considérant l'exposition systémique ajustée au poids corporel (A, B) ou par inhalation (C, D). Les FACH indiqués sont obtenus chez l'adulte (chiffre noir sur fond blanc), les nouveau-nés (noir sur fond gris), les aînés (blanc sur fond noir) ou les femmes enceintes (blanc sur fond gris). Les lignes pointillées indiquent les zones de FACH > 3,16.....	37

Figure 12	Matrices de FACH basés sur la C_{sang} , en fonction de la valeur d'E et du P_b pour les substrats théoriques du CYP2E1 (A) et du CYP1A2 (B) lors d'exposition par ingestion à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{jr}$. Les FACH indiqués sont obtenus chez l'adulte (fond blanc), les nouveau-nés (fond gris) ou les nourrissons (entre parenthèses). Les lignes pointillées délimitent les zones de dépassement de la valeur de 3,16 37
Figure 13	Distributions populationnelles des valeurs de C_{sang} (A, C) et de TMET (B, D) résultant de l'exposition continue au benzène (A, B) et au 1,4-dioxane (C, D), à partir des distributions obtenues (de haut en bas) pour les adultes, les enfants et adolescents, les aînés, les préscolaire, les femmes enceintes, les nourrissons et les nouveau-nés (inobservables) 42
Figure 14	Variations dans les distributions populationnelles des valeurs de C_{sang} (A, C) et de TMET (B, D) résultant de l'exposition continue au benzène (A, B) et au 1,4-dioxane (C, D), selon que la démographie considérée soit celle de la population canadienne dans laquelle 20,3 % de la population est âgée de moins de 18 ans (trait plein) ou d'une population hypothétique sensiblement plus jeune dans laquelle 61 % de la population est âgée de moins de 18 ans (trait pointillé) 45

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

ADH	Alcool déshydrogénase
AEGL	<i>Acute Exposure Guideline Level</i>
BMD	Dose repère pour un effet significatif
C _{max}	Concentration sanguine maximale
COV	Composés organiques volatils
CYP	Cytochrome P-450
E	Ratio d'extraction hépatique
FACH	Facteur d'ajustement cinétique humain
FG	Filtration glomérulaire
FH	Facteur d'incertitude pour l'extrapolation « animal → humain »
FH-TC	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude pour l'extrapolation « animal → humain »
FH-TD	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude pour l'extrapolation « animal → humain »
FI	Facteur d'incertitude pour la variabilité interindividuelle
FI-TC	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude pour la variabilité interindividuelle
FI-TD	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude pour la variabilité interindividuelle
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
ICRP	International Commission on Radioprotection
IPCS	<i>International Programme on Chemical Safety</i>
IRIS	<i>Integrated Risk Information System</i>
LOEL	Dose minimale avec effets observés (<i>Lowest observed effect level</i> en anglais)
MET	Taux de production de métabolite

NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NOEL	Dose sans effet observé (<i>No observed effect level</i> en anglais)
NRC	National Research Council
OMS	Organisation mondiale de la santé
P_b	Coefficient de partage sang:air
pc	Poids corporel
PERC	Tétra(per)chloroéthylène
RfC	Concentration de référence
RfD	Dose de référence orale
SSC	Surface sous la courbe
T	Taille
TC	Toxicocinétique
TCA	Acide trichloroacétique
TCBP	Toxicocinétique à base physiologique
TCE	Trichloroéthylène
TD	Toxicodynamique
U.S. EPA	United States Environmental Protection Agency (Agence de protection de l'environnement des États-Unis en français)
VTR	Valeur toxicologique de référence

INTRODUCTION

Le processus d'évaluation du risque toxicologique en santé nécessite le recours à des valeurs toxicologiques de référence (VTR), soit des doses de référence orale (RfD) ou des concentrations de référence (RfC). Traditionnellement, la détermination d'une RfD ou d'une RfC requiert la division d'une dose repère, obtenue lors d'études expérimentales animales ou épidémiologiques humaines, par le produit de divers facteurs d'incertitude, lesquels sont appliqués dans le but de compenser l'incertitude engendrée par l'extrapolation de données mesurées ou évaluées dans des conditions différentes de celles pour laquelle l'établissement de la RfD ou de la RfC est requis (Dourson et Stara, 1983; Dourson *et al.*, 1996; U.S. EPA, 2002; Haber, 2007; Ritter *et al.*, 2007). L'élaboration des normes en santé environnementale, comme les concentrations maximales dans l'eau potable ou l'air ambiant, se fait à partir des VTR.

Parmi les facteurs d'incertitude qui sont appliqués, on retrouve un facteur tenant compte de la variabilité physiologique entre les individus de la population. Cette variabilité a pour conséquence que, pour une même exposition à une substance toxique, certains individus vont réagir plus que d'autres. Cette variabilité provient à la fois 1) des différences physiologiques dans les processus affectant le devenir de la substance dans l'organisme (toxicocinétique) 2) des différences dans les interactions entre les molécules toxiques et les composantes des systèmes physiologiques pouvant être affectés (toxicodynamique). Ainsi, la valeur de 10 est traditionnellement attribuée par défaut au facteur d'incertitude global couvrant la variabilité interindividuelle, et à défaut d'indications contraires, une contribution égale des origines toxicocinétique et toxicodynamique est considérée. Puisque la variabilité globale résulte du produit de la variabilité toxicocinétique et de la variabilité toxicodynamique, on considère généralement que la contribution de chaque type de variabilité compte pour la racine carrée du facteur total, soit $\sqrt{10}$, ou 3,16.

En 2005, un document-guide de l'OMS (IPCS, 2005) a recommandé un processus visant à remplacer peu à peu, dans la pratique de l'évaluation du risque, les valeurs par défaut appliquées aux facteurs d'incertitude par des valeurs basées sur des données probantes. C'est dans ce contexte que la thèse de doctorat faisant l'objet du présent résumé a été réalisée. Ainsi, elle visait à évaluer comment la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuelle pouvait évoluer en fonction de diverses considérations (conditions d'exposition, type de substances, etc.) et dans quelle mesure la valeur réelle que suggèrent les données probantes à cet égard peuvent s'écarter de la valeur par défaut de 3,16.

Le présent document présente d'abord les notions générales d'évaluation de risque qui sont requises pour la compréhension de l'étude ainsi que des hypothèses et questions de recherches y étant associées. Par la suite, un survol des principes méthodologiques suivis pour répondre à ces questions est présenté. Suivent les principaux résultats obtenus et la discussion de ceux-ci, de même que la synthèse des principales conclusions pouvant être tirées de la recherche doctorale effectuée.

1 NOTIONS PRÉLIMINAIRES

1.1 PRINCIPES DE L'ÉVALUATION DU RISQUE TOXICOLOGIQUE

Le paradigme directeur de la National Academy of Sciences (Académie nationale des sciences) des États-Unis pour l'analyse du risque toxicologique en santé publique se définit en 4 étapes, soit 1) l'identification du danger, 2) l'évaluation de la relation dose-réponse, 3) l'évaluation de l'exposition et 4) l'estimation du risque (NRC, 1983). Cette dernière étape consiste à comparer l'exposition évaluée à l'étape 3 à des VTR appropriées, déterminées lors de l'étape 2. Tel qu'indiqué en introduction, les VTR (RfD ou RfC) sont élaborées par un processus systématique qui consiste d'abord à déterminer une dose repère en fonction d'un effet toxicologique critique obtenu lors d'expérimentations animales en laboratoire ou à partir d'observations faites chez les humains. Ainsi, cette dose repère peut être une dose maximale sans effet (*No observed effect level* — NOEL), une dose minimale avec effet (*Lowest observed effect level* — LOEL), ou encore une dose repère pour un effet significatif (*Benchmark dose* — BMD). Une analyse critique des études disponibles permet de choisir la dose repère à utiliser. Par la suite, la dose repère retenue est divisée par le produit de divers facteurs d'incertitudes, auxquels des valeurs par défaut sont attribuées. Le tableau 1 indique les principaux facteurs d'incertitude étant appliqués.

Tableau 1 Facteurs d'incertitude à appliquer en théorie lors de l'élaboration des valeurs toxicologiques de référence

Facteur d'incertitude (valeur par défaut)	Objectif de l'application du facteur d'incertitude
Variabilité interespèce (10)	Appliqué lorsque la dose repère est déterminée chez l'animal, alors que l'on veut déterminer une VTR chez l'humain. La valeur de 10 correspond à la moyenne approximative des rapports de l'activité métabolique animal/humain pour les deux espèces animales les plus couramment utilisées, soit le rapport considérant la souris (13) et celui considérant le rat (6). Ces valeurs sont calculées sur la base du rapport des poids corporels animal/humain à la puissance 0,7.
Variabilité interindividuelle ^a (10)	Appliqué pour compenser l'incertitude engendrée par le recours à des données obtenues chez des individus adultes ou ne présentant potentiellement que peu de variabilité interindividuelle (ex. : souches d'animaux de laboratoire), alors que la VTR vise à protéger tous les individus d'une population, y compris les plus sensibles.
Extrapolation LOEL → NOEL (10)	Appliqué lorsque la dose repère consiste en un LOEL, alors que l'on élabore une VTR censée protéger la population contre des effets délétères, donc qui ne devrait être associée à aucun effet. La valeur de 10 correspond à l'ordre de grandeur différenciant généralement les doses expérimentales animales.
Extrapolation sous-chronique → chronique (10)	Appliqué lorsque la dose repère a été déterminée lors d'une étude sous-chronique, alors que l'on souhaite élaborer une VTR protégeant des expositions chroniques. La valeur de 10 découle du fait que les expérimentations animales sous-chroniques se déroulent typiquement durant 90 jours, soit environ 10 % de la durée de vie du rat ou de la souris, et de l'application du principe de Haber selon lequel l'effet toxicologique dépend du produit « dose x durée », dont la valeur est constante.
Facteur modifiant (3 ou 10)	Appliqué si l'allure de la courbe dose-réponse est difficile à interpréter, si un potentiel cancérigène épigénétique est attribué à la substance ou si un nombre insuffisant d'expérimentations a été réalisé pour évaluer adéquatement sa toxicité. Une analyse complète devrait inclure deux études chroniques chez deux espèces différentes (rongeur et non rongeur), une étude de reproduction et deux sur le développement.

NB : Facteurs d'incertitude détaillés notamment dans Dourson *et al.* (1996) et Ritter *et al.* (2007).

^a En vertu du *Food Quality Protection Act (FQPA)* aux États-Unis, un facteur supplémentaire de 10 a été proposé pour tenir compte de la sensibilité prénatale et postnatale et du manque de données concernant la susceptibilité particulière des enfants. Toutefois, des analyses subséquentes ont démontré que cette sensibilité était généralement déjà considérée dans le facteur d'incertitude interindividuelle. Ainsi, le facteur supplémentaire en vertu du FQPA ne serait pas requis (Renwick *et al.*, 2000; Pelekis *et al.*, 2001; Dourson *et al.*, 2002).

1.2 FACTEUR D'INCERTITUDE SUR LA VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE

1.2.1 Description

Le facteur appliqué pour compenser l'incertitude engendrée par la variabilité interindividuelle humaine, désigné ci-après par FI, vise à obtenir une dose « toxicologiquement équivalente » pour les individus non connus et potentiellement plus sensibles que l'adulte moyen. En théorie, ceci se fait en prenant en considération la variabilité présumée, mais non spécifiée,

dans les paramètres toxicocinétiques et toxicodynamiques d'une population (Dourson *et al.*, 1996). Quant à la variabilité toxicodynamique, elle concerne le seuil d'apparition des effets néfastes lorsqu'on considère l'interaction entre un contaminant et son organe cible. La variabilité toxicocinétique concerne, pour sa part, les caractéristiques physiologiques influençant les voies d'absorption, de distribution, de transformation et d'élimination de ce contaminant. Ainsi, la variabilité toxicocinétique est observée entre les individus des divers sous-groupes composant la population (adultes, enfants, femmes enceintes, personnes âgées, etc.), mais également entre les individus composant un même sous-groupe (Hattis *et al.*, 1999a). Elle découle des variations entre les individus des divers sous-groupes de la population en ce qui a trait aux déterminants physiologiques de cette population (tableau 2). Parmi ceux-ci, on note les débits sanguins aux divers organes, les volumes de ces débits, les contenus enzymatiques dans le foie, la fonction rénale, et les taux de contact (inhalation; ingestion d'eau, de sol).

Tableau 2 Résumé des différences dans les étapes de la toxicocinétique humaine entre les adultes et d'autres sous-groupes potentiellement sensibles

Étapes de la toxicocinétique	Sous-groupes		
	Nouveaux-nés/enfants ^a	Femmes enceintes ^b	Aînés ^a
Absorption			
Orale	↑↓	↑↓	↑↓
Par inhalation	↑	↑	↓
Cutanée	↓	↑	↓
Distribution			
(Type de substances)			
Lipophiles	↑	↑	↑
Hydrophiles	↑	↑	↓
Liées aux protéines plasmatiques	↓	↑↓	↓
Métabolisme (enzymes)	↓ ^c	↑↓	↓
Fonction rénale^d	↓	↑	↓

↑ : Plus élevé que l'adulte moyen; ↓ : Plus faible que l'adulte moyen; ↑↓ : Augmentation ou diminution selon les substances;
↓ : Données insuffisantes pour trancher, ou aucune différence confirmée à ce jour.

^a Valcke et Krishnan (2009); Clewell *et al.* (2002).

^b Krauer *et al.* (1980); Mattison (1990); Faustman et Ribeiro (1990) et Mattison *et al.* (1991).

^c Sauf dans le cas des sulfotransférases qui semblent plus élevées chez les jeunes enfants que chez les adultes.

^d Sur la base de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire.

1.2.2 Origines de la variabilité interindividuelle toxicocinétique

Les différences physiologiques les plus importantes sont généralement retrouvées entre les adultes et les jeunes enfants (surtout au cours de leur première année de vie). Une des principales différences consiste en des taux de contact beaucoup plus importants, par unité de poids corporel, en comparaison des adultes. Un exemple est donné au tableau 3.

Tableau 3 Comparaison des taux d'exposition par différentes voies chez des enfants d'âges variables, par rapport à l'adulte

Âge	Poids corporel ^a	Taille ^a	Taux d'ingestion d'eau potable ^b	Taux d'ingestion d'aliments ^c	Taux d'inhalation ^d	Surface cutanée ^d
années	kg	cm	l/kg-jour	g/kg-jour	m ³ /jour (/kg)	cm ² (/kg)
1	8,6	74,6	0,035	10,6	1,9 (0,22)	4390 (510)
3	15,0	94,4	0,046	8,1	2,9 (0,19)	6451 (430)
6	22,2	117,8	0,036	6,7	4,0 (0,18)	8672 (390)
30	71,8	168,5	0,019	4,1	9,8 (0,14)	18462 (257)

NB : Adapté de Valcke et Krishnan (2009).

^a Valeurs moyennes pour les deux sexes, telles qu'elles sont calculées par les équations d'Haddad *et al.* (2001).

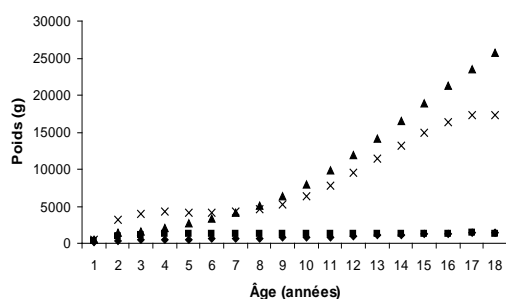
^b Taux calculés en utilisant le taux d'ingestion moyen (l/jour) comme le décrit la U.S. EPA (1997a), divisé par le poids corporel. Le taux d'ingestion des enfants de 1 an est plus faible, puisque beaucoup de ces enfants sont allaités.

^c Exemple pour la viande, taux calculés en utilisant les valeurs de la U.S. EPA (1997a) normalisés au poids corporel.

^d Taux calculés à l'aide des équations décrites par Haddad *et al.* (2006).

Les volumes tissulaires normalisés au poids corporel varient en fonction de l'âge (Jacquz-Aigrain, 2001; Clewell *et al.*, 2002; Price *et al.*, 2003a), mais les variations dans les taux de perfusion des organes et des tissus ne suivent pas les mêmes tendances (figure 1). Ceci n'est pas sans conséquence. Ainsi, la proportion du débit cardiaque qui est dirigée vers le système rénal est réduite chez le nouveau-né en comparaison de l'adulte (IPCS, 2006). Combiné à une filtration glomérulaire et des phénomènes de sécrétion et de réabsorption tubulaire réduits (DeWoskin et Thompson, 2008; Renwick, 1998), le tout engendre une clairance rénale diminuée par un facteur variant de 30 % à 50 % chez le nouveau-né par rapport à l'adulte (Clewell *et al.*, 2002; Kearns *et al.*, 2003). La filtration glomérulaire prend quelques mois à atteindre les niveaux des adultes lorsqu'elle est normalisée sur la surface corporelle (127 ml/min–1,73 m²), alors que les fonctions tubulaires sont matures vers l'âge de 1 an (Jacquz-Aigrain, 2001; Alcorn et McNamara, 2003; DeWoskin et Thompson, 2008).

A



B

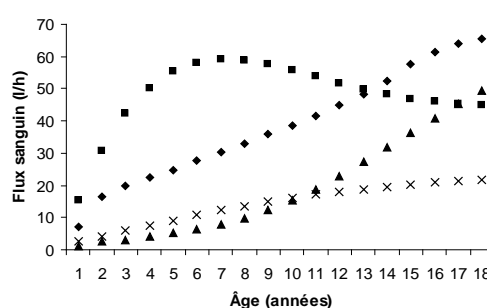


Figure 1 Variation dépendante de l'âge, du poids (A) et de la perfusion (B) du foie (♦), du cerveau (■), des muscles (▲) et des tissus adipeux (x) chez l'humain

Note : adapté de Valcke et Krishnan, 2009.

Des différences dans le contenu en lipide et en eau des organes sont observées en fonction de l'âge (IPCS, 2006), mais les concentrations en protéines sériques semblent stables, exception faite de l'albumine qui est moins présente chez les nouveau-nés que chez les adultes (Alcorn et McNamara, 2002; Clewell *et al.*, 2002). Quant aux niveaux d'activité des enzymes de biotransformation, ils sont généralement réduits à la naissance, mais se rapprochent presque tous des niveaux adultes vers la fin de la première année de vie (Cresteil, 1998; Hakkola *et al.*, 1998; IPCS, 2006; Johnsrud *et al.*, 2003). Les CYP1A2 constituent une exception cependant, puisque l'atteinte des niveaux adultes s'échelonne sur quelques années. Les enzymes de conjugaison à la glycine et de sulfatation présentent des niveaux qui sont comparables à ceux de l'adulte dès la naissance. Pour certains types d'enzymes toutefois, de jeunes enfants peuvent présenter des niveaux d'enzymes supérieurs à l'adulte.

Pour ce qui est des femmes enceintes, des taux augmentés d'ingestion d'aliments et d'eau ainsi qu'une augmentation de la surface cutanée et du taux de ventilation alvéolaire (jusqu'à près de 50 % dans ce dernier cas) peuvent contribuer à une augmentation de l'exposition aux xénobiotiques et des échanges gazeux (Mattison *et al.*, 1991; IPCS, 2006). Le volume d'eau et les débits sanguins, cardiaques et périphériques, sont augmentés d'environ 30 % durant le premier trimestre, et le volume plasmatique augmente de près de 50 % (Krauer *et al.*, 1980). Les variations dans les concentrations de protéines plasmatiques (augmentation des globulines et diminution de l'albumine, de près de 40 % dans ce dernier cas) influencent aussi le volume de distribution des xénobiotiques (Krauer *et al.*, 1980; Faustman et Ribeiro, 1990). Finalement, la perfusion rénale et le taux de filtration glomérulaire augmentent d'environ 30 % chez la femme enceinte (Krauer *et al.*, 1980; Faustman et Ribeiro, 1990).

En ce qui concerne les aînés, une diminution de leurs niveaux de mobilité et d'activité physique entraîne une diminution de la consommation d'eau et d'aliments. Des différences sont également observées au niveau de la physiologie gastro-intestinale, notamment une réduction de la motilité gastrique. Une atrophie de la vascularisation cutanée ainsi qu'une hydratation réduite de la peau sont observées et peuvent se traduire par une absorption cutanée réduite des xénobiotiques. Des changements structuraux au niveau pulmonaire (diminution de l'élasticité, réduction de la surface alvéolaire) entraînent une diminution des échanges gazeux (Clewell *et al.*, 2002). Le débit cardiaque diminue de 1 % par année après l'âge de 30 ans, ce qui engendre une diminution de la perfusion tissulaire (Dawling et Crome, 1989). Une des différences toxicocinétique les plus importantes consiste en la diminution de la fonction rénale, jusqu'à environ 65 % en comparaison du jeune adulte. En effet, la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire diminuent d'environ 0,6 % par année à partir de 30 ans, alors que la masse et la perfusion rénale peuvent diminuer de près de 50 % (Clewell *et al.*, 2002).

1.2.3 Quantification distincte des composantes toxicocinétique et toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuelle

À partir de données obtenues sur des substances pharmaceutiques chez des sujets humains, Renwick (1993) a pour la première fois proposé de considérer séparément les composantes toxicocinétique et toxicodynamique du FI et de leur attribuer à chacune une fraction de la valeur par défaut de 10. Dans la même veine, un panel de l'IPCS a conclu que

contrairement au cas du facteur d'extrapolation animal→humain (FH) pour lequel des valeurs respectives de 4 et 2,5 ont été attribuées aux deux composantes, les données disponibles ne justifiaient pas l'attribution de valeurs différentes à celles-ci dans le cas du FI. Par conséquent, la valeur de 3,16 ($\sqrt{10}$) a été retenue pour chaque composante (IPCS, 1994), tel qu'indiqué à la figure 2. Cette attribution a par la suite été maintenue après l'examen de données cinétiques (surface sous la courbe (SSC) « concentration vs temps », clairance) et dynamiques par Renwick et Lazarus (1998) sur respectivement 60 et 49 substances pharmaceutiques.

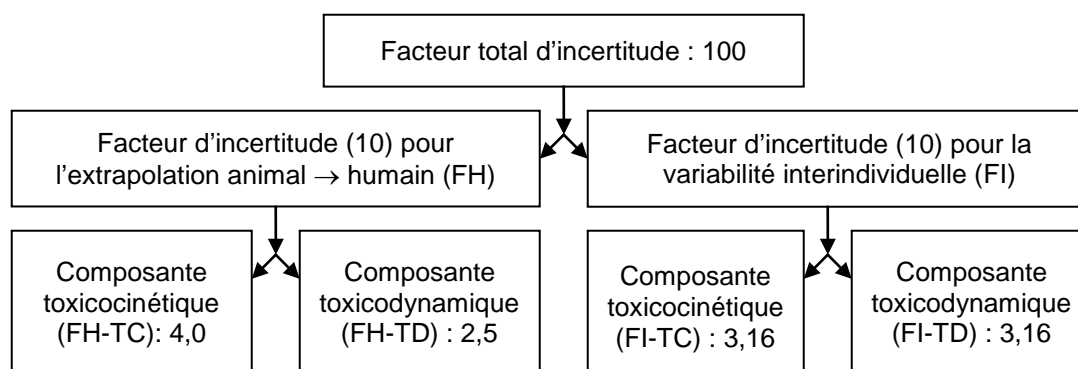


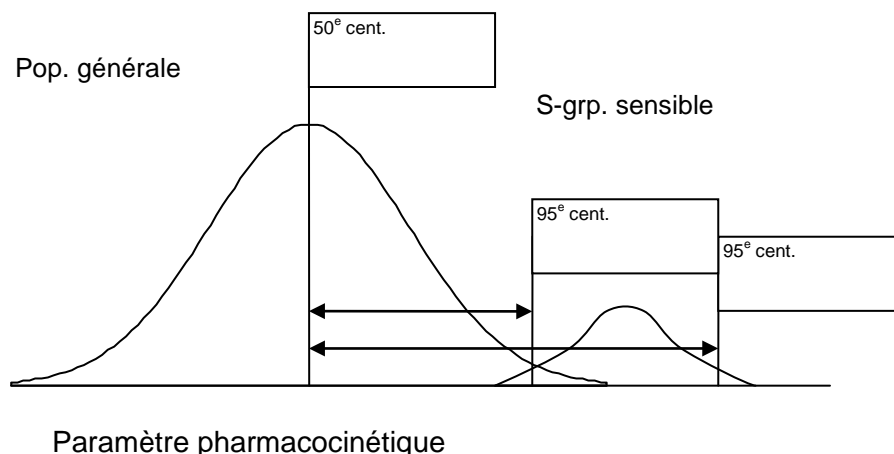
Figure 2 Attribution, aux composantes toxicocinétique (TC) et toxicodynamique (TD), d'une fraction de la valeur par défaut des facteurs FI et FH

Note : adapté de Renwick et Lazarus, 1998.

1.3 ÉVALUATION DE LA VALEUR ET DE L'ADÉQUATION DE LA COMPOSANTE TOXICOCINÉTIQUE DU FACTEUR D'INCERTITUDE POUR LA VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE (FI-TC)

De manière générale, on note depuis plusieurs années dans la littérature scientifique un intérêt envers la quantification de la FI-TC et la détermination de sa capacité à protéger adéquatement tous les individus d'une population. Notamment, Renwick et Lazarus (1998) ont évalué que la proportion de la population que le facteur toxicocinétique de 3,16 ne couvrirait pas serait en moyenne de moins de 1 % ou 10 %, sur la base de distributions de paramètres pharmacocinétiques considérées/admises comme normales et lognormales, respectivement. Dans ce contexte, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) encourage depuis quelques années le recours aux distributions populationnelles de mesures expérimentales ou issues de modélisations sur les paramètres d'intérêt (ex. : concentration dans le sang pour une même dose donnée à tous) ou encore sur les déterminants physiologiques de ces paramètres (ex. : filtration rénale, clairance hépatique) pour déterminer la valeur réelle de la FI-TC. Ainsi, l'approche proposée par l'OMS requiert le calcul du rapport entre un centile extrême (ex. : 5^e ou 95^e centile) de la population ou d'un sous-groupe potentiellement sensible (ex. : enfants, femmes enceintes, sujets présentant une sensibilité génétique), et la médiane de la population générale (figure 3), selon qu'une sensibilité accrue découle d'une valeur faible ou élevée pour le paramètre concerné. Par exemple, si l'on considère la clairance, qui contribue à l'élimination de la substance, le rapport d'intérêt correspondra plutôt à [médiane/5^e centile]. Si l'on considère la concentration sanguine, la valeur sera donnée par le rapport 95^e centile/médiane. Le rapport

ainsi obtenu, désigné ci-après comme facteur d'ajustement pour la cinétique humaine (FACH) », s'inscrit dans le processus de détermination de facteurs d'ajustement basé sur les données réelles. Ce processus est recommandé par l'OMS afin de diminuer le recours aux approches par défaut, empreintes d'incertitude, dans les approches d'évaluation du risque (IPCS 2005).



$$\text{FACH} = \frac{95^{\circ} \text{ cent. s-grp. sensible ou pop. générale}}{50^{\circ} \text{ centile, pop.}}$$

Figure 3 Méthodes de calcul du FACH basées sur les distributions de paramètres pharmacocinétiques dans des populations données

Note : adapté d'IPCS, 2005.

À ce jour, cette approche n'a été officiellement retenue que dans le cas du bore, pour lequel une valeur de FACH de 2 a été utilisée dans le cadre du programme *Integrated Risk Information System* (IRIS) de la U.S. EPA, plutôt que la valeur de 3,16 attribuée par défaut (De Woskin *et al.*, 2007). Toutefois, plusieurs études portant sur la variabilité populationnelle des doses internes ont été réalisées, que ce soit des études portant sur des données mesurées ou encore sur des données modélisées.

1.3.1 Évaluation à partir de mesures expérimentales

À l'exception du bore (DeWoskin *et al.*, 2007) et de l'acétaldéhyde, un métabolite de l'éthanol (Ginsberg *et al.*, 2002a), l'évaluation de la variabilité populationnelle pharmacocinétique à partir de mesures expérimentales n'a porté que sur des substances médicamenteuses (ex. : Silvermann *et al.*, 1999; Skowronski et Abdel-Rahman, 2001; Suh et Abdel-Rahman, 2002; Ginsberg *et al.*, 2002b; Hattis *et al.*, 2001; Naumann *et al.*, 2001; 2004; Dorne *et al.*, 2005). À cet égard, les études de Ginsberg *et al.* (2002b), d'Hattis *et al.* (2001), et de Dorne *et al.* (2005) sont particulièrement intéressantes, car elles mettent en relation la variabilité populationnelle de la pharmacocinétique des substances en fonction de la voie qu'elles empruntent lors de leur biotransformation ou de leur élimination. Ainsi, Hattis *et al.* (2003) ont eu recours à une base de données ayant permis à Ginsberg *et al.* (2002b) d'étudier les rapports des demi-vies de 45 substances pharmaceutiques entre l'adulte et les enfants de

divers âges. Ils ont ainsi suggéré des FACH « semi-spécifiques » propres à des catégories de substances qui partagent la même voie métabolique. Ces auteurs ont en effet calculé des facteurs de variabilité interindividuelle entre l'adulte et les autres groupes d'âge, sur la base des valeurs moyennes des demi-vies des substances classées selon leur voie d'élimination et/ou de biotransformation principale. Pour les huit substances excrétées inchangées au niveau rénal, les données suggèrent une valeur maximale moyenne (IC 95 %) de 2,78 (1,4–5,4), pour le rapport entre l'adulte et l'enfant à la naissance. Après deux mois de vie, le rapport tourne autour de 1, indiquant l'absence de différence entre les adultes et les enfants. Pour les 18 substances éliminées par la voie des cytochromes P-450, un facteur moyen de 4,52 (écart : 2,5–8), 1,83 (écart : 1,4–2,3) et 3,51 (écart : 3,1–4) devrait être appliqué pour protéger respectivement les prématurés, les enfants de un à sept jours et les enfants d'une semaine à deux mois. Toutefois, en considérant spécifiquement la voie d'élimination par le CYP1A2, la différence moyenne de demi-vie pour la théophylline et la caféine entre les adultes et les nouveau-nés à terme suggérerait un FACH moyen de 9,45 (écart : 2,9–31). Pour ce qui est des six substances biotransformées principalement par la voie de la glucuronidation, le rapport observé était de 4,4 (écart : 4,1–4,7) pour les prématurés, de 2,98 (écart : 2,8–3,2) pour les enfants nés à terme et de 2,15 (écart : 1,7–2,7) pour les enfants jusqu'à deux mois d'âge, après quoi les valeurs obtenues se rapprochaient de 1.

Dorne *et al.* (2005) ont décrit l'examen de données pharmacocinétiques (clairance rénale, SSC, concentration maximale dans le sang [C_{max}]) suite à l'exposition orale ou intraveineuse de substances dont la biotransformation passait majoritairement (> 60 %) par l'excrétion rénale sous forme inchangée, ainsi que par les réactions enzymatiques de phase I (ex. : médiées par les cytochromes P450, par l'alcool déshydrogénase [ADH], ou par hydrolyse) ou II (ex. : glucuronidation, conjugaison à la glycine, sulfatation, acétylation). Ils ont aussi pris en considération les différences de phénotype pour les enzymes présentant un polymorphisme ainsi que les différences interethniques. Les résultats sont présentés au tableau 4.

Tableau 4 FACH catégoriels déterminés dans la littérature, selon la voie métabolique empruntée

Voie métabolique	FACH ^a catégoriels pour divers sous-groupes				
	Adulte (16–70 ans)	Nouveau-nés (< 1 mois)	Enfants (1–16 ans)	Aînés (> 70 ans)	Ethnies ^b
<i>Phase I</i>					
<u>Monomorphiques</u>					
CYP1A2	1,6	11	1,4	1,4	2,5
CYP2A6	1,6	nd	nd	1,9	2,2
CYP2E1	1,5	nd	nd	1,9	nd
CYP3A4	2,1	8,1	1,4	3,6	5,7
ADH	1,5	nd	nd	2,4	1,2
Hydrolyse	1,6	nd	nd	1,2	3,8
<u>Polymorphiques^c</u>					
CYP2C9	2,1	nd	nd	1,2	2,3
CYP2C19	45	nd	5,4	nd	24
CYP2D6	21	nd	22	5	8,2
<i>Phase II</i>					
<u>Monomorphiques</u>					
Glucuronidation	1,6	8,6	1,3	2,3	nd
Gly-conjugaison	1,4	25	1,5	1,6	nd
Sulfatation	1,5	nd	nd	1,6	1,2
<u>Polymorphiques^c</u>					
Acétylation	4,4	nd	2,2	6,3	5,2
<i>Clairance rénale</i>	1,4	2,8	1,2	3,3	1,2

NB : Adapté de Dorne *et al.* (2005). Ces FACH sont dits « catégoriels » car ils s'appliquent non pas à des substances spécifiques, mais bien à des catégories de substances empruntant la même voie métabolique ou d'élimination.

^a : Calculé comme étant le rapport du 95^e centile de la clairance ou de la SSC du sous-groupe sur la valeur moyenne chez l'adulte. Lorsque les données étaient disponibles pour les deux paramètres, la valeur moyenne était considérée.

^b : La valeur du FACH indiquée correspond à la plus élevée parmi les diverses ethnies considérées.

^c : La valeur du FACH indiquée correspond à la plus élevée parmi les divers polymorphismes étudiés.

nd : non disponible. Les surimpressions grisées indiquent les dépassements de la valeur par défaut de 3,16.

On observe que la valeur par défaut de 3,16 était souvent insuffisante pour protéger les nouveau-nés, et ce, même quand les enzymes concernées ne présentaient pas de polymorphisme. C'était aussi le cas pour le CYP3A4 chez les aînés. Pour les enzymes sujettes au polymorphisme, la valeur par défaut de 3,16 était insuffisante pour couvrir les adultes présentant le polymorphisme sensible, particulièrement dans le cas du CYP2C19 et 2D6. Pour ces deux enzymes, des différences importantes reliées à l'ethnicité étaient également observées, de même que pour les substances transformées par le CYP3A4, par hydrolyse et par acétylation. Pour les substances excrétées majoritairement sous forme inchangée dans l'urine, la valeur par défaut de 3,16 protégeait plus de 95 % des adultes et des sous-groupes, sauf dans le cas des aînés, pour lesquels un FACH de 3,3 était requis pour avoir le même niveau de protection.

1.3.2 Évaluation à partir de données modélisées

Les données expérimentales sur les contaminants environnementaux sont peu disponibles. Or, il est hasardeux d'extrapoler à ces derniers les conclusions pouvant être tirées de données expérimentales concernant strictement les médicaments. En effet, ces derniers ont des demi-vies généralement courtes comparativement à plusieurs contaminants environnementaux, et n'empruntent pas nécessairement les mêmes voies métaboliques. Les doses d'expositions sont aussi généralement beaucoup plus élevées pour les médicaments et ces derniers sont souvent liés aux protéines plasmatiques, alors que c'est un aspect moins connu pour les contaminants environnementaux. Pour ces raisons, la communauté scientifique a eu recours à la modélisation toxicocinétique à base physiologique pour évaluer la variabilité des doses internes à ces substances.

1.3.2.1 Principes de base sur la modélisation toxicocinétique à base physiologique

La modélisation toxicocinétique à base physiologique (TCBP) permet de simuler, par des équations différentielles, les doses internes (ex. : concentration sanguine, production de métabolites réactifs ou stables) suite à l'exposition aux contaminants environnementaux. De tels modèles représentent divers compartiments de l'organisme humains qui sont différenciés en fonction de leurs propriétés physiologiques et reliés entre eux par la circulation sanguine. Typiquement, ces compartiments sont souvent le foie, les poumons, les tissus adipeux, les tissus richement perfusés et les tissus pauvrement perfusés, mais d'autres compartiments comme la peau, les reins ou le cerveau peuvent également être ajoutés s'ils représentent des sites importants considérant la toxicocinétique (ex. : voie d'entrée ou de biotransformation) ou de l'effet toxique produit par la substance étudiée. Dans tous les cas, les paramètres d'entrée des modèles sont les données physiologiques de l'individu (ex. : volumes tissulaires et débits sanguins) de même que la dose d'expositions et les caractéristiques physico-chimiques des substances (Krishnan et Andersen 2008).

Pour des expositions chroniques continues à faibles doses, on peut considérer qu'un état d'équilibre est éventuellement atteint entre l'apport de polluant dans l'organisme et son élimination. Les mesures de doses internes sont alors constantes et dans le cas d'expositions environnementales l'exposition est généralement très inférieure à celle entraînant la saturation métabolique. Sous cette condition, il est possible de calculer les doses internes par des équations simples non différentielles (détaillées à la section 4.3.2). Ces calculs dits « à l'équilibre » présentent l'avantage de donner des résultats très comparables aux modèles TCBP complexes, mais en requérant beaucoup moins de paramètres (Pelekis *et al.*, 1997, Chiu et White 2006; Csanady et Filser 2001).

La modélisation physiologique repose souvent sur le recours à des valeurs moyennes uniques pour les paramètres du modèle, provenant de la littérature ou de diverses bases de données (ex. : Arms et Travis 1988, U.S. EPA 1997a, ICRP 2002). Ces valeurs peuvent aussi être calculées à partir de l'âge, de la taille ou du poids corporel (ex. : Haddad *et al.*, 2001, Price *et al.*, 2003a, 2003b, Clewell *et al.*, 2004, Beaudoin *et al.*, 2010). On parle dans ces cas de modélisation « déterministe », laquelle ne prend donc pas en considération la variabilité interindividuelle retrouvée pour chaque paramètre et pour chaque âge. La méthode « probabiliste » de simulations de Monte-Carlo permet de combler cette lacune

(U.S. EPA, 1997b, 2001). En effet, elle considère la variabilité propre à chaque paramètre d'entrée sous la forme de fonctions de densité de probabilités (FDP), lesquelles peuvent être spécifiées en fonction de distributions de valeurs retrouvées dans la littérature. Puis, lors de simulations, le modèle est résolu dans un processus itératif en prélevant, à chaque répétition, les valeurs pour les paramètres d'entrée selon une probabilité spécifiée par leurs FDP respectives. Les résultats de la simulation se présentent sous la forme de distributions des valeurs générées pour le paramètre d'intérêt (ex. : concentration dans le sang, quantité de métabolites produits — figure 4). De telles approches de simulation permettent donc de simuler la variabilité de la dose interne entre des individus types ou au sein de populations définies, suite à l'exposition à des xénobiotiques (Clewel et Andersen 1996, Lipscomb *et al.*, 2004, Krishnan et Andersen 2008, Gentry et Clewel 2007). Finalement, à partir des résultats obtenus dans de telles études, il est possible de déterminer des rapports de doses internes enfants/adulte pour les études déterministes, et des FACH suivant l'approche de l'OMS (IPCS, 2005) pour les études probabilistes. En effet, il ne suffit alors que de se référer aux valeurs de doses internes correspondant aux centiles requis (ex. : médiane, 5^e, 95^e).

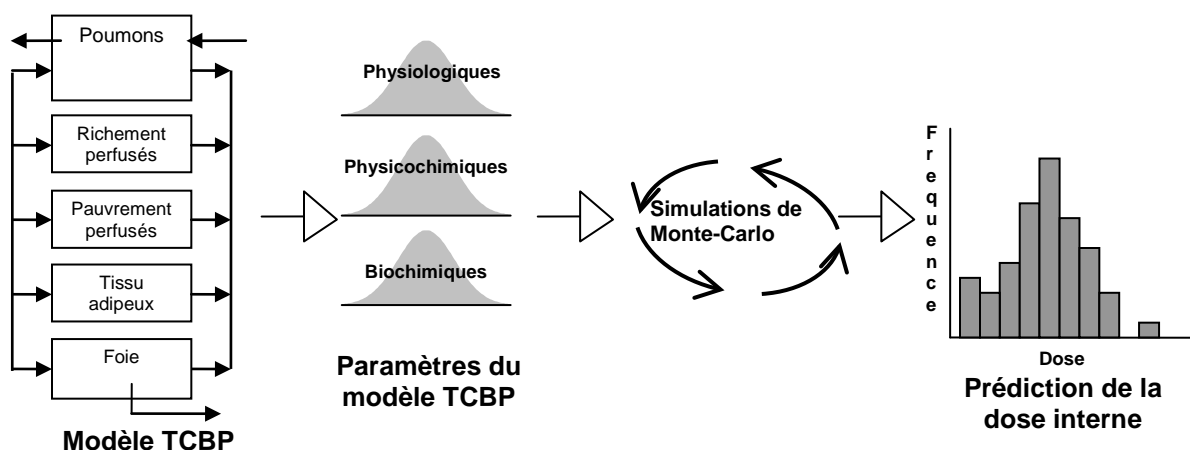


Figure 4 Schéma illustrant le principe de la modélisation TCBP couplée à la méthode stochastique de simulation de Monte-Carlo

Note : adapté de Valcke et Krishnan, 2009.

1.3.2.2 Modélisation de la variabilité toxicocinétique interindividuelle des polluants

Sans entrer dans les détails, les études de modélisation recensées dans la littérature et portant sur la variabilité des doses internes de polluants dans diverses populations adultes et non adultes sont indiquées dans le tableau suivant. Certaines de ces études ont mené à des propositions de FACH, alors que, pour d'autres, les résultats obtenus permettraient d'en calculer, sans que cela soit formellement proposé par les auteurs. On note dans plusieurs cas que les résultats obtenus suggèrent l'attribution au FACH d'une valeur supérieure à 3,16.

Tableau 5 Études sur la modélisation de la variabilité toxicocinétique entre les adultes et d'autres sous-groupes

Type de modélisation	Voies d'exposition	Population étudiée	Substance	Rapport le plus élevé obtenu ^a	Référence
Déterministe, TCBP	Multivoies	adultes, enfants, aînés	TCE, chloroforme, BDCM, DBCM, TBM	2,0	Haddad <i>et al.</i> (2006)
	Ingestion	adultes, nouveau-nés	caféine, théophylline	5,6; 7,7 ^b	Ginsberg <i>et al.</i> (2004)
	Multivoies, ingestion	adultes, nouveau-nés, enfants, aînés	IP, nicotine, CV, dichlorométhane, PERC, dioxine	3,4; 3,9 ^b	Clewell <i>et al.</i> (2004)
	Inhalation	adultes, enfants	furanne	1,5	Price <i>et al.</i> (2003a)
	Inhalation	adultes, nouveau-nés, enfants, aînés	ozone, IP, styrène, CV, PERC	1,8; 2,0; 2,5; 11;4 ^b	Sarangapani <i>et al.</i> (2003)
	Ingestion	fœtus, nouveau-nés, femmes enceintes	IP, nicotine, CV, dichlorométhane, PERC, dioxine	3	Gentry <i>et al.</i> (2003)
	Inhalation	adultes, enfants	dichlorométhane, PERC, toluène, xylène, styrène, CCl ₄ , chloroforme, TCE	2;2	Pelekis <i>et al.</i> (2001)
	Inhalation	adultes, enfants	gaz de catégorie 3	1,5; 2,3 ^b	Haber <i>et al.</i> (2008)
Déterministe, à l'équilibre	Inhalation	adultes, nouveau-nés	substrats gazeux des CYP2E1 et 1A2	0,2–2,7 ^b	Ginsberg <i>et al.</i> (2005)
	Ingestion	adultes, nouveau-nés, enfants	Bisphénol-A	3,6	Mielke et Gundert-Remy (2009)
	Ingestion	adultes, nouveau-nés	plomb	6,3	Beck <i>et al.</i> (2002 ^c)
Probabiliste, TCBP	Inhalation	adultes, enfants, nouveau-nés	acétone	2,5	Mörk et Johanson (2010)
	Ingestion	adultes, enfants	acrylamide	4,9	Walker <i>et al.</i> (2007)
	Multivoies	adultes, enfants	chloroforme, BDCM, DBCM, TBM	3,9; 13,1 ^b	Tan <i>et al.</i> (2007)
	Inhalation	adultes, nouveau-nés, enfants,	TCE	6,5	Liao <i>et al.</i> (2007)
			toluène	3,9	Nong <i>et al.</i> (2006)
Inhalation	adultes, nouveau-nés, enfants, aînés	dichlorométhane	2,3	Pelekis <i>et al.</i> (2003)	
Probabiliste, à l'équilibre	Ingestion	femmes enceintes, fœtus	méthylmercure	1,5	Clewell <i>et al.</i> (1999)
	Ingestion	femmes enceintes, fœtus	méthylmercure	1,5; 2,2 ^b	Swartout et Rice (2000 ^c); Stern (1997 ^c)

^a Rapports des mesures moyennes de doses internes, ou FACH correspondants, les plus élevés parmi les divers sous-groupes étudiés, arrondis à deux chiffres significatifs.

^b Suivant la substance et/ou de la mesure de dose interne considérée.

^c Modèle non physiologique.

Abréviations : BDCM, bromodichlorométhane; CCl₄, tétrachlorure de carbone; CV, chlorure de vinyle; DBCM, dibromochlorométhane, IP, isopropanol, PERC, tétrachloroéthylène; TBM, bromoforme; TCE, trichloroéthylène.

2 JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

2.1 PROBLÉMATIQUE

La détermination de FACH sur la base de distributions populationnelles de doses internes ou de paramètres y étant reliés (demi-vies, clairances, etc.) pour des substances spécifiques est une approche intéressante du point de vue scientifique, mais demeure peu appliquée par les divers organismes établissant les valeurs de référence. Pour diverses raisons, la communauté scientifique est ainsi partagée entre les tenants du maintien de l'approche par défaut et ceux de l'approche de détermination des FACH basée sur les données (SA, 2002).

À la lumière de la revue effectuée ici, il appert que les réticences quant à la détermination de FACH découlent du manque de données requises à cet égard d'une part, et possiblement des incertitudes quant aux conséquences qui en résulteraient du point de vue de gestion des risques d'autre part. Par conséquent, la valeur par défaut (3,16) est encore à ce jour très généralement utilisée et appliquée indépendamment :

- de la voie d'exposition considérée;
- de la durée et de l'intensité de l'exposition (ex. : aiguë vs chronique);
- des propriétés physico/biochimiques et de l'entité responsable de l'effet toxique (substance mère ou métabolites) des substances;
- des sous-groupes potentiellement sensibles qu'on cherche à protéger;
- des caractéristiques de la population générale.

Bien que les résultats d'études de modélisation TCBP dans la littérature puissent être utilisés dans le but d'évaluer la dépendance du FACH en fonction des cinq points décrits précédemment, des lacunes persistent et plusieurs questions demeurent sans réponse. Ainsi, on constate que les études de comparaisons entre l'adulte et les autres sous-groupes de la population demeurent relativement peu fréquentes (tableau 5). Quand cela s'est fait, l'approche déterministe était suivie dans la majorité des cas. Cela n'a pas permis de caractériser la variabilité à l'intérieur de chaque sous-groupe. Par ailleurs, les rares analyses « adultes vs enfants » probabilistes publiées portaient presque exclusivement sur des expositions par inhalation, généralement à concentration et durée fixe. Ainsi, on ne connaît pas bien comment les **conditions d'exposition, incluant la voie, la durée et l'intensité**, affectent la valeur du FACH pour des polluants, bien que les résultats de Clewell *et al.* (2004), Mielke *et al.* (2005) et Abraham *et al.* (2005a, b) suggèrent un effet en ce sens. Également, on n'a pu à ce jour caractériser de réelles tendances concernant la valeur du FACH **en fonction des caractéristiques physico/biochimiques des contaminants**. Pourtant, les résultats de Dorne *et al.* (2005) et Ginsberg *et al.* (2005), notamment, suggèrent qu'une telle dépendance existe. La considération des différentes entités toxiques (substances mères ou métabolites) n'a jamais été abordée non plus. Finalement, l'approche de l'IPCS (2005) suppose qu'une fraction de la population ne sera pas couverte par le FACH, ce qui est une question importante, comme en fait foi l'intérêt soulevé par cette question dans des études passées (Calabrese, 1985; Hattis *et al.*, 1987; 1999b; Renwick et Lazarus, 1998). De plus, la littérature consultée ne permet pas de déterminer clairement si le « référent » utilisé pour déterminer le FACH consiste en un adulte médian ou en un individu

médian d'une population incluant adultes et non-adultes, **et si ce choix peut faire varier la fraction de la population qui est couverte par le FACH** (Mörk et Johanson, 2010).

2.2 HYPOTHÈSE ET OBJECTIFS

La présente étude visait donc à répondre aux nombreuses interrogations soulevées précédemment. Ainsi, son objectif principal consistait à **caractériser le FACH sur la base des diverses entités toxiques (substances mère et métabolites) et considérant divers sous-groupes de la population, en fonction des conditions d'exposition, des propriétés physico/biochimiques des substances ainsi que des caractéristiques de la population générale et du « référent » considéré.**

2.3 PRÉSENTATION DU TRAVAIL

Le présent document est structuré en quatre volets. Ces quatre volets se réfèrent chacun à un objet d'étude défini par l'objectif principal décrit précédemment. Ainsi, le premier volet a trait à l'impact de la voie d'exposition sur la valeur du FACH, le deuxième à l'impact de la durée et de l'intensité de l'exposition, le troisième à l'impact des propriétés physico/chimiques alors que le dernier volet concerne l'impact de la population et du référent considéré dans l'évaluation du FACH. L'impact de l'entité toxique considérée est quant à lui touché dans chaque volet.

Pour chaque volet, les éléments de méthodologie qui leur sont propres ainsi que les principaux résultats obtenus sont décrits et brièvement discutés. Préalablement, une section portant sur les éléments de méthodologie communs à chaque volet est présentée. Après la description de chaque volet, un résumé de la discussion générale de la thèse, faisant l'intégration des principaux résultats obtenus dans l'ensemble des quatre volets abordés, est présenté.

3 ÉLÉMENTS DE MÉTHODOLOGIE COMMUNS

L'approche générale suivie consiste à recourir à la modélisation physiologique, que ce soit TCBP ou à l'équilibre, afin de générer des distributions de doses internes (substances mères ou métabolites) dans divers sous-groupes adultes et non adultes et pour des scénarios d'exposition propres à chaque volet de l'étude. Ce faisant, la question de recherche spécifique à chaque volet d'étude nécessitait une méthodologie spécifique. Toutefois, certains éléments de méthodologie étaient communs à chaque volet. Pour éviter les redondances, ces éléments sont décrits dans la présente section. Ils concernent l'évaluation des modèles utilisés, les éléments guidant le choix des substances considérées ainsi que la prise en compte de la variabilité interindividuelle pour le calcul des FACH. Ce dernier élément inclut l'ajustement de la clairance intrinsèque des substances en fonction de la variabilité du contenu en enzymes de biotransformation, ainsi que l'approche probabiliste de simulations de Monte-Carlo, laquelle a permis de générer les distributions de doses internes nécessaires au calcul du FACH selon l'approche de l'IPCS (2005).

3.1 ÉVALUATION DES MODÈLES UTILISÉS

Les modèles physiologiques utilisés, que ce soit TCBP ou à l'équilibre, ont été évalués et validés par comparaison des valeurs prédites de concentration dans le sang ou dans l'air exhalé avec des mesures expérimentales décrites dans la littérature et ayant été obtenues pour des contaminants environnementaux, mais aussi des médicaments (volet 3), auprès de volontaires ou de patients exposés.

3.2 CHOIX DE SUBSTANCES TYPES

Dans chaque volet, le choix des substances modélisées a été fait avec le souci de représenter le plus possible les extrêmes de deux propriétés spécifiques aux substances qui sont fondamentales lors de la modélisation toxicocinétique. Ainsi, en raison de leurs structures chimiques notamment, certaines substances sont très volatiles et peu solubles dans le sang; par conséquent, elles vont avoir tendance à s'échapper du sang lors de leur passage dans les capillaires pulmonaires et ainsi être exhalées par les poumons. D'autres au contraire vont plutôt rester solubilisées dans le sang (ou liées aux protéines sanguines), et ne seront que peu exhalées. Cette différence est reflétée par le coefficient de partage sang:air (P_b). Ce coefficient consiste en le rapport des concentrations d'une substance entre le sang et l'air dans un système (souvent *in vitro*) ayant atteint l'état d'équilibre. Par exemple, le P_b de 7,4 du chloroforme (Corley *et al.*, 1990) signifie que sa concentration sera 7,4 fois plus élevée dans le sang que dans l'air. L'acétone est beaucoup moins volatile avec une valeur de P_b de 260 (Mörk et Johanson, 2010). Dans chaque volet de la présente étude, des substances avec des valeurs élevées ou faibles de P_b ont donc été retenues.

Par ailleurs, certaines substances sont fortement métabolisées (ou « biotransformées ») lors de leur passage au foie, alors que d'autres le sont beaucoup moins. Cette différence peut se refléter dans le ratio d'extraction hépatique (E) d'une substance, qui est en fait la fraction métabolisée. Cette fraction se calcule à partir de la clairance intrinsèque de la substance (Cl_{int}) et du débit sanguin au foie (QI), les deux exprimés en l/h :

$$E = \frac{Cl_{int}}{(Cl_{int} + QI)} \quad \text{Eq. 1}$$

Pour une substance très fortement métabolisée, la Cl_{int} est beaucoup plus grande que le QI; l'E se rapproche donc de 1. Le chloroforme, avec une valeur d'E d'environ 0,9, constitue un exemple (Corley *et al.*, 1990). La clairance est alors dite « débit-dépendante » et QI en est le facteur limitant. À l'inverse, si le QI est beaucoup plus grand que la Cl_{int} , la clairance est dépendante non pas du débit sanguin hépatique, mais du contenu en enzymes de biotransformation du foie, et la valeur d'E est faible, comme pour le tétrachloroéthylène (0,01 — Gearhart *et al.*, 1993). Ainsi donc, la présente étude a inclus des substances très fortement (E près de 1) ou très faiblement métabolisées (E près de 0).

3.3 CONSIDÉRATION DE LA VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE DES PARAMÈTRES DES MODÈLES TOXICOCINÉTIQUES

3.3.1 Ajustement de la clairance intrinsèque en fonction du contenu enzymatique

La clairance intrinsèque est en quelque sorte la propriété inhérente à une substance quant à sa capacité d'être métabolisée rapidement. Il s'agit du rapport entre la vitesse maximale de métabolisme (V_{max} , en mg/h) et la constante de Michaëlis-Menten (K_m , en mg/l), laquelle reflète un mécanisme métabolique d'ordre 1 (cinétique de Michaëlis-Menten), c.-à-d. que la vitesse de réaction enzymatique de métabolisme (v) est proportionnelle à la concentration de la substance ($[S]$) au site enzymatique ($v = (V_{max} \cdot [S]) / (K_m + [S])$). Le paramètre K_m consiste en la concentration de substance dans le sang baignant les enzymes à laquelle la vitesse de métabolisme égale 50 % de la V_{max} . Il s'agit d'une mesure de l'affinité de l'enzyme pour le substrat. Elle est spécifique à chaque substance. Plus le K_m est faible, plus l'affinité est élevée avec comme conséquence une enzyme qui est rapidement saturée (c.-à-d. que sa V_{max} est atteint). Une fois la clairance intrinsèque déterminée, il devient aisé de calculer la clairance hépatique (Cl_{hep}) en tenant compte également du débit hépatique, par l'équation « $Cl_{hep} = QI \times Cl_{int} / (Cl_{int} + QI)$ ».

Pour les substances ayant fait l'objet de modèles TCBP dans la littérature, la V_{max} est généralement exprimée en tant que V_{maxc} , ou V_{max} « constante ». Ainsi, la V_{maxc} consiste en une constante attribuée en considérant généralement un individu adulte de référence pesant 70 kg, et elle s'exprime en $mg/h \cdot kg^{0,75}$. Pour un adulte simulé donné, la V_{max} est donc obtenue en multipliant la V_{maxc} (propre à la substance modélisée) par le poids corporel, à la puissance 0,75. En effet, il est considéré que le métabolisme est proportionnel à la surface corporelle, laquelle suit le poids corporel à la puissance 0,75.

La V_{max} ainsi définie est donc attribuable à un individu adulte moyen, avec un contenu moyen en enzymes hépatiques de biotransformation. Or, ce contenu par unité de volume hépatique est très variable dans la population, surtout lorsqu'on considère les enfants dans leur première année de vie (Johnsrud *et al.*, 2003, Lipscomb *et al.*, 2003, Lipscomb et Poet, 2008; Shimada *et al.*, 1994; Sonnier et Cresteil, 1998). Le volume hépatique à poids corporel donné est également variable dans la population. Pour tenir compte de ces variations, la V_{max} pour un individu modélisé donné (ind) a donc été obtenue, pour toutes les modélisations réalisées dans la présente étude, à partir de la V_{max} de l'individu adulte moyen (ad) et en tenant compte des différences entre ces deux individus en ce qui a trait au volume hépatique (VI) et à la concentration hépatique en enzyme de biotransformation (enz — Nong *et al.*, 2006) :

$$V_{max_{ind}} = \frac{V_{max_{ad}}}{[enz]_{ad} \times VI_{ad}} \times [enz]_{ind} \times VI_{ind} \quad \text{Eq. 2}$$

En ajustant la V_{max} , on corrige donc la clairance intrinsèque de chaque individu modélisé, et donc la capacité de ce dernier à métaboliser la substance à l'étude, en fonction de ses propres valeurs prises par les déterminants physiologiques de cette clairance.

3.3.2 Calcul des paramètres physiologiques entrant dans les modèles

Pour chaque individu modélisé, les valeurs associées à ses paramètres physiologiques entrant dans les modèles (ex. : débits sanguins, volume des organes, etc.) ont été calculées à partir d'équations mathématiques se basant sur le poids (et parfois la taille) de l'individu (Haddad *et al.*, 2001; ICRP, 2002; Price *et al.*, 2003a, 2003b). Ces équations peuvent être spécifiques à une étendue d'âges, ainsi qu'au sexe, ou non. Cette approche permet de considérer dans les modèles des valeurs pour les paramètres physiologiques qui sont cohérentes entre elles, pour un individu présentant un poids et une taille précis. Cette cohérence est importante car elle permet d'éviter de générer des combinaisons de valeurs irréalistes du point de vue de la physiologie. Par exemple, il serait irréaliste de considérer un individu de 80 kg avec un foie d'un volume correspondant à celui d'un individu de 50 kg.

Toutefois, on peut observer des variations dans les valeurs d'un paramètre physiologique donné pour deux individus de même âge, sexe, taille et poids. Il apparaissait important de tenir compte de cet aspect dans la présente étude étant donné qu'elle a pour objet la modélisation de la variabilité toxicocinétique interindividuelle. À cette fin, les modèles ont été ajustés de manière à ce qu'une fois que la valeur d'un paramètre physiologique était calculée pour une combinaison donnée d'âge, de sexe, de taille et de poids, le résultat soit multiplié par une variable aléatoire. L'étendue des valeurs possibles pour cette variable dépendait du paramètre physiologique concerné et était définie par une fonction de densité de probabilité établie selon des données de la littérature. Un exemple de la méthode suivie pour le calcul des valeurs utilisées dans un modèle physiologique pour le débit et le volume hépatique pour un individu donné est présenté à la figure suivante. Ainsi, la variable aléatoire « z » est déduite à partir de la variabilité du débit hépatique dans la population, laquelle variabilité est estimée à partir de données faisant état de cas où ce débit hépatique (par unité de poids hépatique) a réellement été mesuré ou estimé.

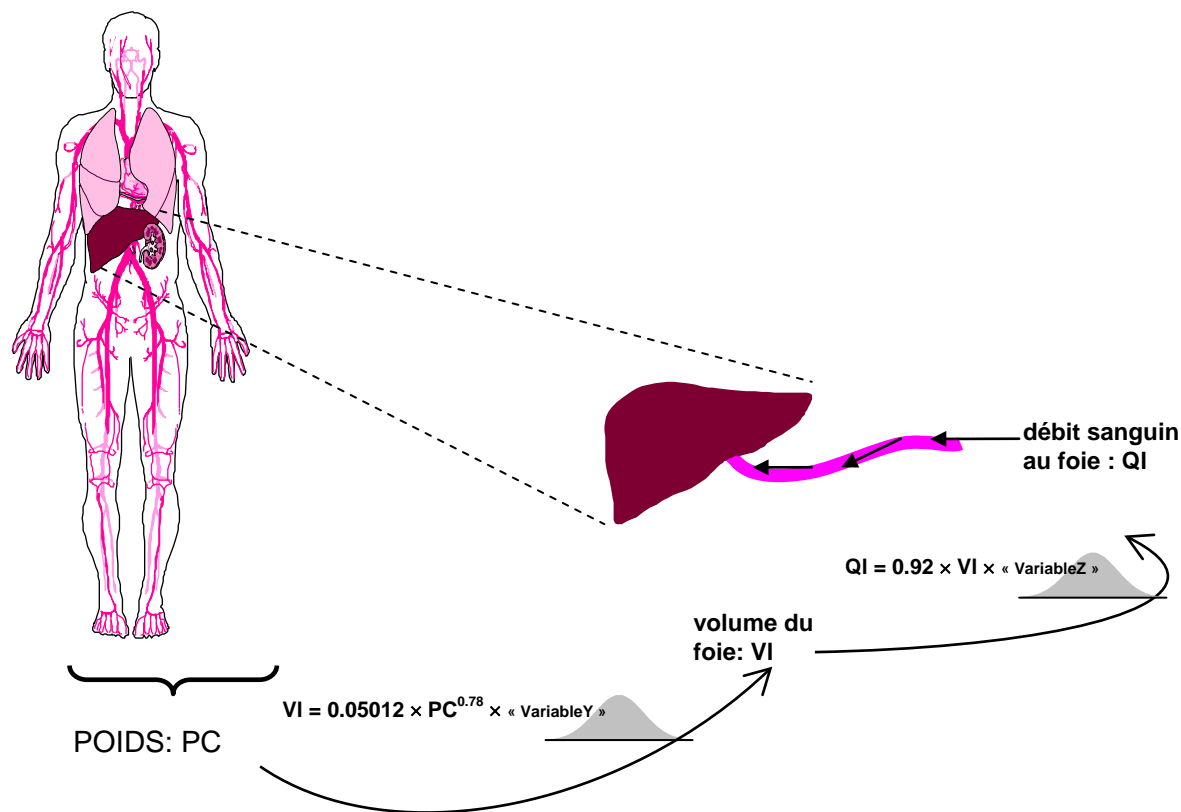


Figure 5 Exemple de calcul du volume et du débit hépatique à partir du poids corporel d'un individu donné et des variables aléatoires Y et Z, aux fins de la modélisation physiologique

Note : adapté de Valcke et Krishnan, 2013.

3.4 SIMULATION DE MONTE-CARLO DES DOSES INTERNES ET CALCULS DES FACH

Les distributions statistiques décrivant le poids corporel, la taille, le taux de filtration glomérulaire et les contenus hépatiques en enzymes de biotransformation pour chaque sous-groupe considéré dans la présente étude sont décrites au tableau 6. Les données morphologiques (poids, taille) sont pour la plupart tirées d'une base de données, P3M, colligeant plusieurs caractéristiques de la population américaine recensée lors de la campagne *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES — Price *et al.*, 2003b). En considérant ces distributions et les équations mentionnées précédemment pour calculer les paramètres physiologiques entrant dans les modèles, les valeurs de doses internes (SSC « concentration sanguine vs temps », $[C_{max}]$, taux de production de métabolites réactifs [TMET]) ont été calculées entre 2000 et 10 000 fois (selon le volet de l'étude) pour chaque mesure de dose interne et chaque scénario considéré, selon l'approche stochastique de simulations de Monte-Carlo (U.S. EPA, 2001). Le logiciel Crystal Ball® a été utilisé à cette fin, ce qui a permis de générer, dans chaque cas, des distributions de doses internes (voir figure 4), lesquelles furent utilisées pour calculer le FACH. Pour une dose interne et un scénario donné, ce calcul a été fait pour chaque sous-groupe comme étant le rapport entre un centile élevé (ex. 95^e ou 99^e) de la distribution chez ce sous-groupe et la médiane chez l'adulte (IPCS, 2005).

Tableau 6 Distributions statistiques des paramètres physiologiques et des variables aléatoires utilisées dans les modèles physiologiques pour chaque sous-groupe examiné

Sous-groupe Âge médian (écart)	Adultes	Nouveau-nés	Nourrissons	Enfants d'âge préscolaire	Enfants et adolescents	Aînés	Femmes enceintes
Descripteurs	41 (18–64)	14 j (0–30 j)	6,5 mo (1–12 mo)	2 (1–3)	12 (4–17)	78 (65–90)	29 (15–44)
Paramètres physiologiques^a							
Poids corporel (kg) (moy. ± éc-t.; lim.)	76 ± 17; 37-152 ^b	4 ± 1; 2-7 ^c	9 ± 2; 3-15 ^b	13 ± 2; 7-32 ^b	36 ± 16; 9-113 ^b	72 ± 16; 33-155 ^b	82 ± 18; 48-166 ^d
Taille (cm) (moy. ± éc-t. ; lim.)	167 ± 10; 144-198 ^b	46 ± 16; 35-80 ^e	69 ± 6; 59 - 88 ^b	87 ± 6; 70-106 ^b	nr	164 ± 10; 138-190 ^t	161 ± 7; (132-182) ^b
Filtration glomérulaire (ml/min) (moy. ± éc-t. ; lim.) ^f		44 ± 20; 9-84	110 ± 18; 74-146	42 ± 18; 18-74	nr	93 ± 7; 69-121	182 ± 14; 135-240
[enz. hépatique], (pmol/mg pm) (moy. ± éc-t.; lim)	117 ± 9; 87-154	18 ± 14; 1-56 ^c	36 ± 21; 10-86 ^c	42 ± 18; 18-74 ^c	53 ± 23; 22-95 ^c	49 ± 2; 11-130 ^g	49 ± 2; 11-130 ^g
CYP2E1		1,4 ± 0,5; 0,4-2,5	9 ± 3; 4-15	22 ± 10; 3-41	nr	42 ± 23; 7-111	42 ± 23; 7-111
CYP1A2 ^h	49 ± 2; 11-130 ^g	24 ± 10; 3-45	nr	nr	nr	96 ± 51; 18-247	96 ± 51; 18-247
CYP3A4 ⁱ	42 ± 23; 7-111	0,3 ± 0,1; 0,03-0,5	nr	nr	nr	1 ± 0,25; 0,5-1,5	1 ± 0,25; 0,5-1,5
ADH ^j	96 ± 51; 18-247 1 ± 0; 25; 0,5-1,5						
Variables aléatoires^{a, k}							
Débit cardiaque				1 ± 0,09 (0,77 - 1,23) ^l			
Ventilation alvéolaire				1 ± 0,13 (0,74 - 1,26) ^m			
Volume hépatique				1 ± 0,19 (0,62 - 1,38) ⁿ			
Débit sanguin hépatique				1 ± 0,13 (0,67 - 1,33) ^o			
Débit sanguin rénal				1 ± 0,13 (0,67-1,33) ^p			
Débit sanguin adipeux				1 ± 0,07 (0,86-1,14) ^q			

^a Distributions lognormales pour les paramètres physiologiques, normales pour les variables aléatoires.

^b Base de données P3M (Price *et al.*, 2003b)

^c Johnsrud *et al.*, 2003.

^d Les poids corporels ont été tirés de ceux pour les femmes seulement dans la base de données P3M (Price *et al.*, 2003b) auxquels s'ajoute le gain de poids moyen durant la grossesse, soit 12,5 kg (ICRP 2002).

^e Nelson, 1991.

^f Par 1,73 m² de surface corporelle. Tiré de DeWoskin et Thompson (2008) ainsi que Faustman et Ribeiro (1990) pour les femmes enceintes.

^g Lipscomb *et al.*, 2003 (moyenne et écart-type géométriques).

^h Shimada *et al.*, 1994; Sonnier et Cresteil, 1998;

Abréviations : ADH, alcool déshydrogénase; CYP, cytochrome p-450; éc.-t., écart-type; enz, enzymes; lim, limite; moy., moyenne; nr, non requis; pm, protéines microsomales.

ⁱ Shimada *et al.*, 1994; Lacroix *et al.*, 1997.

^j Fraction de l'activité enzymatique chez l'adulte (Sarangapani *et al.*, 2003).

^k Distributions tronquées à ± 2 écarts types, excepté les débits sanguins hépatiques et rénaux (2,5 écarts-types).

^l Tan *et al.*, 2007

^m arbitraire.

ⁿ Thomas *et al.*, 1996.

^o Taniguchi *et al.*, 1996.

^p Distribution considérée arbitrairement comme égale à celle du foie.

^q Distribution considérées comme présentant un coefficient de variation égal à la moitié de celui pour le foie.

Pour un scénario donné, une attention particulière a été portée sur le FACH le plus élevé obtenu parmi tous les sous-groupes examinés / étudiés (figure 6). Ainsi, on tenait compte du sous-groupe le plus « sensible » du point de vue de la toxicocinétique et *a fortiori* tous les autres, ce qui était souhaitable dans une perspective conservatrice (prudente).

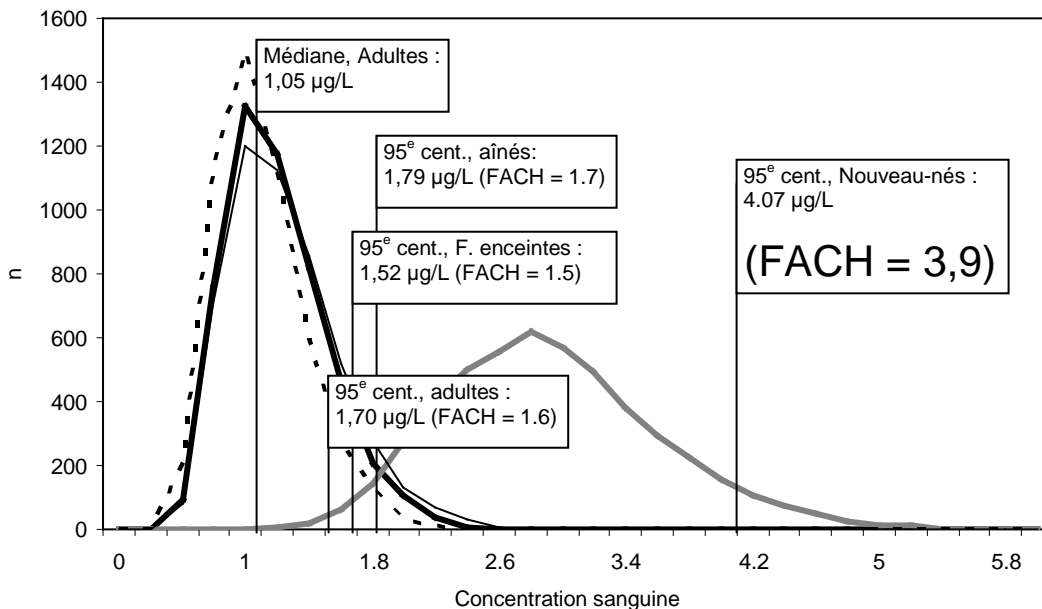


Figure 6 Exemple de calcul du FACH à partir de distributions de la concentration sanguine d'une substance donnée, générée pour un même scénario d'exposition chez les adultes (—), les aînés (—), les femmes enceintes (.....) et les nouveau-nés (—). Dans chaque cas, le FACH est calculé comme étant le rapport entre le 95^e centile de la distribution et la médiane chez l'adulte. La valeur la plus élevée (3,9, chez les nouveau-nés) est mise en évidence

Note : adapté de Valcke et Krishnan, 2011b.

4 CORPS DE LA RECHERCHE

Afin de les distinguer des articles ayant alimenté la recherche originale de l'auteur, les articles scientifiques ayant découlé de ses travaux, lesquels font l'objet de la présente section (Valcke et Krishnan, 2011a, 2011b, 2011c, 2013; Valcke *et al.*, 2012), sont présentés en annexe et non pas dans la liste des références de cet ouvrage.

4.1 VOLET I : FACH EN FONCTION DE LA VOIE D'EXPOSITION

4.1.1 Question de recherche étudiée

La valeur de 3,16 considérée par défaut comme FI-TC est utilisée sans égard à la voie d'exposition pour laquelle la valeur de référence est établie (U.S. EPA, 2002). Qui plus est, la détermination des normes dans l'eau potable se fait à partir de la RfD, même pour les contaminants présentant un potentiel d'exposition par les autres voies que l'ingestion, comme lors de l'inhalation de vapeurs et le contact cutané avec l'eau durant la prise de bains et de douches (Santé Canada, 2004, 2006). Cette approche sous-entend que la prise en compte de la variabilité interindividuelle toxicocinétique découlant de l'exposition orale est adéquate pour tenir compte également de cette variabilité lors de l'exposition par les autres voies. Cette prémisse n'a toutefois pas été vérifiée.

4.1.2 Méthode générale suivie

Pour évaluer l'impact de la voie d'exposition sur le FACH, quatre contaminants de l'eau potable présentant des propriétés d'E (voir Eq. 1) et de P_b sensiblement différentes ont été retenus. Ces substances sont toutes des substrats de l'enzyme CYP2E1 (Ronis *et al.*, 1996) soit : le chloroforme ($E \approx 0,9$, P_b faible à 7,4, — Corley *et al.*, 1990), le bromoforme ($E \approx 0,9$, P_b élevé à 102,3, — Haddad *et al.*, 2006), le tétrachloroéthylène (PERC, $E \approx 0,01$, P_b faible à 11,58 — Gearhart *et al.*, 1993) et le trichloroéthylène (TCE, $E \approx 0,6$, P_b faible à 9,2, — Clewell *et al.*, 2001). La biotransformation des deux dernières substances génère entre autres de l'acide trichloroacétique (TCA), lequel est un métabolite circulant dans le sang qui est éliminé par voie rénale.

Un modèle TCBP à six compartiments publié dans la littérature pour l'exposition multivoie (Haddad *et al.*, 2006) a été utilisé. Ce modèle, qui comprend les compartiments poumons, foie, peau, tissus richement perfusés, tissus faiblement perfusés ainsi que les tissus adipeux a généralement recours aux équations de Price *et al.* (2003b) pour définir les paramètres physiologiques pour un individu de poids, de taille, de sexe et d'âge donné. Ce modèle a toutefois été légèrement modifié en fonction de l'objectif poursuivi par ce premier volet de l'étude. Ainsi, certaines équations ont été modifiées à la lumière de données récentes, notamment pour définir les volumes de tissus adipeux et de tissus faiblement perfusés. De plus, le compartiment rénal a été ajouté afin de tenir compte de l'excrétion rénale du TCA pour le TCE et le PERC ainsi que de la biotransformation s'y déroulant dans le cas du chloroforme et du PERC (Corley *et al.*, 1990; Gearhart *et al.*, 1993). La clairance métabolique a aussi été exprimée dans ce modèle sur la base du contenu hépatique en CYP2E1 tel que décrit précédemment (équation 2). Finalement, les compartiments « fœtus » et « placenta » ont été rajoutés pour représenter les femmes enceintes (Clewell *et al.*, 1999;

ICRP, 2002). En effet, cinq des sept sous-groupes décrits au tableau 6 ont été considérés, soit les adultes, les nouveau-nés, les enfants d'âge préscolaire, les aînés et les femmes enceintes. Les adultes ont été retenus comme groupe de référence alors que les autres sous-groupes ont été retenus en raison du fait qu'ils représentent les individus les plus susceptibles de présenter des différences physiologiques se traduisant par des différences importantes, par rapport à l'adulte, dans la toxicocinétique des substances. Pour chacun d'eux, trois scénarios d'exposition aux contaminants retenus ont été simulés de manière stochastique par l'approche de Monte-Carlo, et les distributions statistiques de doses internes en découlant ont été générées. Ces scénarios sont :

- l'inhalation durant 24 heures de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'air;
- une dose orale bolus de $1 \mu\text{g}/\text{kg}$;
- le contact cutané durant 30 minutes sur 75% du corps avec de l'eau contaminée à $15 \mu\text{g}/\text{l}$.

Les concentrations considérées aux premier et troisième points ont été choisies de manière à générer une exposition équivalente au second point, soit $1 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{j}$ pour l'adulte de 70 kg, inhalant $15 \text{ m}^3/\text{j}$ (point 1) ou exposé selon le scénario multivoie prévu dans l'évaluation de risque de Santé Canada (c.-à-d. exposition durant un bain de 30 minutes — Santé Canada, 2005, 2006). Les mesures de doses internes analysées étaient la surface sous la courbe (SSC) « concentration sanguine vs temps » durant 24 heures pour les substances mères et le TCA, ainsi que la quantité métabolisée normalisée au volume hépatique. Ces doses internes constituent de bons indicateurs de l'exposition chronique, que les valeurs de référence chroniques comme la RfD ou la RfC cherchent à réguler.

4.1.3 Principaux résultats

Lors des simulations, les modèles TCBP utilisés prédisaient raisonnablement bien les valeurs mesurées expérimentalement chez des volontaires adultes, lors d'un examen visuel. Ceci implique que les résultats obtenus peuvent être considérés comme raisonnablement robustes (Valcke et Krishnan, 2011a).

Les profils de la concentration sanguine du chloroforme en fonction du temps pour les trois scénarios d'exposition considérés sont présentés à la figure 7. On observe que le nouveau-né moyen présente dans tous les cas les concentrations sanguines les plus élevées, suivies de l'enfant moyen. Ceci est dû à un taux de contact par unité de poids corporel plus élevé que l'adulte, combiné à une capacité de métabolisme hépatique réduite, en raison d'un déficit du contenu hépatique en enzymes de biotransformation (ici le CYP2E1). Les profils sont similaires dans le cas de l'adulte moyen et de la femme enceinte moyenne pour ce qui est de l'exposition cutanée et orale, mais la femme enceinte présente une concentration plus élevée pour l'inhalation, principalement en raison d'un taux de ventilation plus élevé par unité de poids corporel.

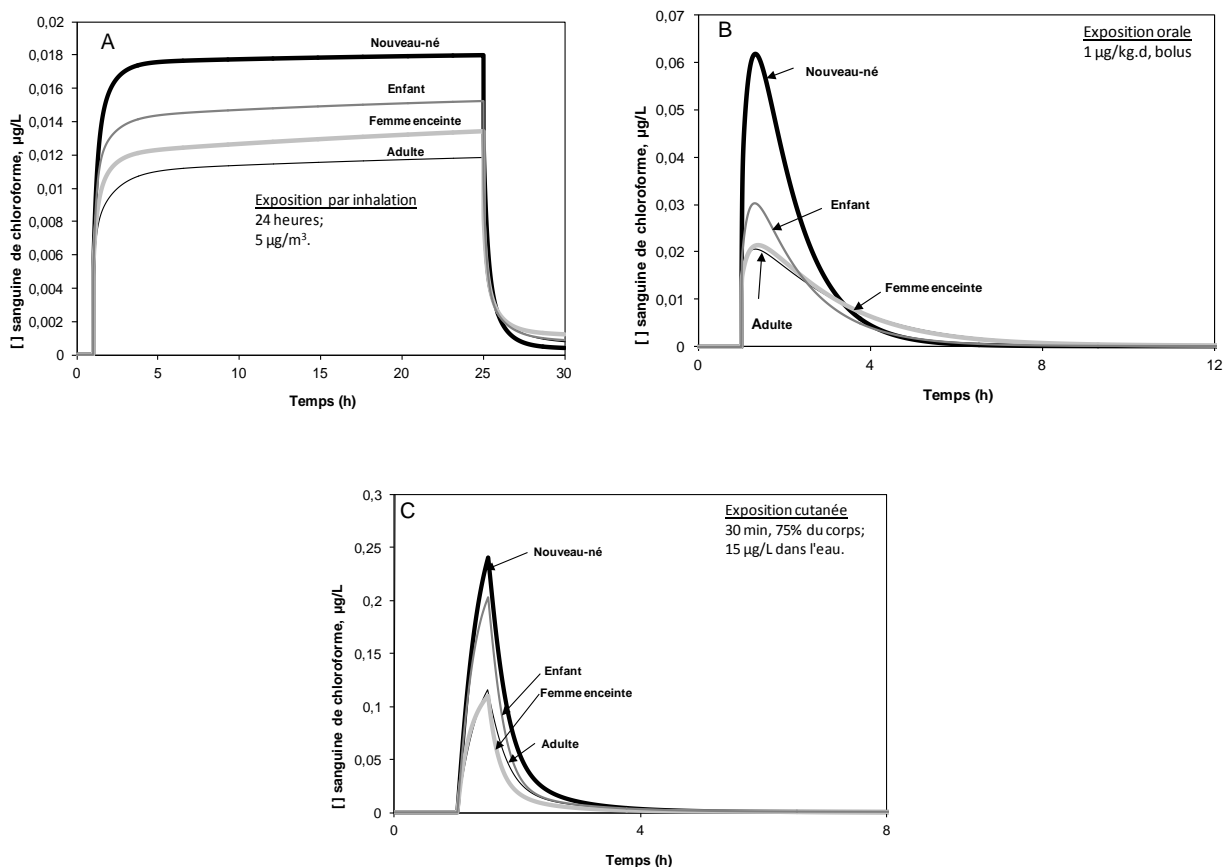


Figure 7 Profils de la concentration sanguine de chloroforme en fonction du temps obtenus chez le nouveau-né, l'enfant, la femme enceinte et l'adulte moyen, pour l'inhalation (A), l'exposition orale bolus ajustée au poids corporel (B) et l'exposition cutanée par le contact avec de l'eau contaminée (C)

Note : adapté de Valcke et Krishnan, 2011a.

Le tableau 7 présente les FACH obtenus pour chaque substance et mesure de dose interne lorsque les simulations probabilistes de Monte-Carlo sont appliquées aux scénarios d'exposition décrits précédemment. On observe que la valeur du FACH varie en fonction de la voie d'exposition, de la mesure de dose interne considérée et du sous-groupe concerné de la population. La valeur de 3,16 est dépassée à l'occasion, mais cela ne s'observe que chez les nouveau-nés et lorsqu'on considère la variabilité de la SSC de la substance mère. Ainsi, des valeurs de 3,6, 7,4 et 4,4 sont obtenues pour l'exposition au bromoforme par inhalation, par voie orale et par voie cutanée respectivement, alors qu'une valeur de 4,9 est obtenue pour le chloroforme par voie orale. Les nouveau-nés constituent d'ailleurs le sous-groupe de la population chez qui les FACH, basés sur la substance mère, sont toujours les plus élevés. Lorsque la mesure de dose interne considérée est la quantité métabolisée (Q_{met}), le sous-groupe le plus sensible varie généralement entre les enfants et les femmes enceintes, en raison de leur taux élevé, par unité de poids corporel, de contact à la substance mère, combiné à une biotransformation efficace de celle-ci. Les nouveau-nés sont occasionnellement les plus sensibles selon cette mesure de dose interne, car même si leur

capacité métabolique est réduite, leur taux de contact avec la substance mère est suffisamment élevé en comparaison de l'adulte pour qu'une quantité plus importante de métabolites, par unité de poids corporel, soit produite. Toutefois, ce n'est jamais le cas pour le tétrachloroéthylène, car, cette substance étant très faiblement métabolisée, sa biotransformation est fortement dépendante du contenu enzymatique, qui est trop réduit chez les nouveau-nés pour que cela se traduise par des taux significatifs de production de métabolites.

Finalement, en ce qui concerne le métabolite stable circulant (TCA), le sous-groupe le plus sensible est constitué des nouveau-nés lors de l'exposition par inhalation au TCE et par voie cutanée au TCE et au PERC, alors que les aînés sont plus susceptibles lors de l'exposition par inhalation au PERC et par voie orale au TCE et au PERC. Ces deux sous-groupes sont plus sensibles en raison de leur fonction rénale réduite par rapport à l'adulte, fonction de laquelle dépend l'élimination du TCA.

Tableau 7 FACH obtenus sur la base des distributions de la concentration maximale atteinte dans chaque sous-groupe considéré, en fonction des divers scénarios d'exposition à durée et intensité variable

Voie d'exposition Dose interne ^a	Par inhalation			Par voie orale			Par voie cutanée		
	SSC _{sm}	SSC _{mt}	Qmet	SSC _{sm}	SSC _{mt}	Qmet	SSC _{sm}	SSC _{mt}	Qmet
Substance									
Sous-groupe									
Chloroforme									
Adultes	1,3	-	1,3	2,1	-	1,3	1,3	-	1,3
Nouveau-nés	2,1	-	1,5	4,9	-	0,8	2,8	-	2,8
Précolaires	1,6	-	1,6	1,9	-	1,1	1,9	-	1,9
Aînés	1,3	-	1,3	2,2	-	1,3	1,3	-	1,3
Femmes enceintes	1,5	-	1,6	2,3	-	1,5	1,2	-	1,2
Bromoforme									
Adultes	1,5	-	1,4	2,1	-	1,3	1,5	-	1,4
Nouveau-nés	3,6	-	2,0	7,4	-	0,9	4,4	-	2,4
Précolaires	2,1	-	1,9	2,1	-	1,1	2,3	-	2,1
Aînés	1,5	-	1,4	2,1	-	1,3	1,5	-	1,4
Femmes enceintes	1,7	-	1,8	2,3	-	1,5	1,4	-	1,5
Trichloroéthylène									
Adultes	1,3	1,3	1,3	1,8	1,1	1,3	1,4	1,3	1,4
Nouveau-nés	2,2	2,1	1,4	2,6	1,0	0,7	3,1	2,7	1,8
Précolaires	1,6	1,5	1,5	1,6	0,9	1,1	2,0	1,7	1,8
Aînés	1,3	1,4	1,3	1,8	1,2	1,3	1,4	1,4	1,4
Femmes enceintes	1,4	1,3	1,6	1,7	1,0	1,5	1,2	0,9	1,3
Tétrachloroéthylène									
Adultes	1,3	2,1	2,1	1,3	2,0	2,0	1,4	2,1	2,3
Nouveau-nés	1,8	2,1	1,4	1,4	1,4	0,9	1,8	2,9	1,9
Précolaires	1,6	2,0	1,9	1,4	1,6	1,5	1,8	2,5	2,4
Aînés	1,2	2,2	2,1	1,3	2,2	2,1	1,4	2,3	2,3
Femmes enceintes	1,3	1,8	2,2	1,0	1,5	1,9	1,3	1,4	1,9

NB : Adapté de Valcke et Krishnan, 2011a.

La valeur la plus élevée de FACH, au troisième chiffre significatif, est indiquée en gras.

^a SSC_{sm} : surface sous la courbe de 24 heures « concentration vs temps » de la substance mère; SSC_{met}, surface sous la courbe de 24 heures « concentration vs temps » du métabolite circulant (acétique trichloroacétique, TCA); Qmet, quantité de substance mère métabolisée par 24 heures, par unité de volume hépatique.

4.2 VOLET II : FACH EN FONCTION DE LA DURÉE ET DE L'INTENSITÉ DE L'EXPOSITION

4.2.1 Question de recherche étudiée

La valeur de 3,16 considérée par défaut comme FI–TC est utilisée pour l'élaboration des valeurs de référence chroniques (U.S. EPA, 2002). Des FI différents de 10, les quels impliquent donc la considération de FI–TC différents de 3,16, peuvent être utilisés pour la détermination de critères d'exposition dans l'air à court terme aux fins de mesures d'urgence, comme les *Acute Exposure Guideline Levels* (AEGL) de la U.S. EPA (NRC, 2001). Ces critères établis pour des durées variables (10, 30 et 60 minutes; 4 et 8 heures) prescrivent les concentrations maximales à ne pas dépasser pour que les diverses franges de la population, incluant les individus les plus sensibles, demeurent protégées de l'apparition de divers types d'effets aigus soit :

- asymptotiques ou inconfort et irritation temporaire et réversible (AEGL-1);
- irréversibles ou effets sérieux sur la santé et de longue durée, de même que l'incapacité à fuir l'endroit contaminé (AEGL-2);
- effets menaçant la vie (AEGL-3).

Toutefois, l'adéquation des FI utilisés dans la détermination de ces critères n'a pas été vérifiée de manière systématique.

4.2.2 Méthode générale suivie

Les substances retenues sont quatre substances pour lesquels des AEGL ont été déterminés sur la base d'effets aigus systémiques (dépression du système nerveux central), documents justificatifs à l'appui. Il s'agit du benzène ($E \approx 0,8$, P_b faible à 7,4 — Haddad *et al.*, 2001), du styrène ($E \approx 0,8$, P_b plus élevé à 52 — Ramsey et Andersen, 1984), du 1,4-dioxane ($F \approx 0,02$, P_b très élevé à 3650 — Reitz *et al.*, 1990) et du 1,1,1-trichloroéthane ($E \approx 0,02$, P_b faible à 2,53 — Lu *et al.*, 2008). Elles sont toutes métabolisées par le CYP2E1 (Ronis *et al.*, 1996) et peuvent toutes être étudiées à l'aide d'un modèle TCBP présentant la même structure à cinq compartiments (foie, poumons, tissus adipeux, richement perfusés et faiblement perfusés), typique de ceux auxquels on a couramment recours pour la modélisation de la cinétique d'inhalation. Cette similarité des modèles a ceci d'intéressant que les différences intersubstances dans les résultats éventuellement obtenus pouvaient effectivement être attribuées à des différences dans les propriétés physico/biochimiques entre les substances étudiées et non pas à des différences dans la structure proprement dite des modèles utilisés. Les mêmes équations que celles des modèles utilisés au volet 1 ont permis de calculer la valeur des paramètres physiologiques et d'ajuster la clairance intrinsèque en fonction du contenu hépatique en CYP2E1.

Outre les adultes, qui constituent le sous-groupe de référence, trois des sept sous-groupes décrits au tableau 6 ont été retenus aux fins des modélisations visées, soit les nouveau-nés, les enfants d'âge préscolaire et les femmes enceintes, lesquels sont les plus susceptibles de présenter des différences importantes par rapport à l'adulte en ce qui a trait à la physiologie respiratoire. La cinétique des quatre substances mentionnées précédemment a été simulée chez ces sous-populations pour des expositions par inhalation à durées et concentrations

variables cohérentes avec leurs critères d'AEGL-1 et d'AEGL-2. De plus, l'exposition à des concentrations équivalentes aux niveaux environnementaux régulés par la concentration de référence (RfC) a été simulée. Les concentrations simulées équivalaient à la valeur du critère multipliée par le FI appliqué dans sa détermination (tableau 8).

Tableau 8 Détermination des concentrations d'exposition, et durées considérées, aux fins des simulations TCBP effectuées dans le volet II de l'étude

Concentration et durée de l'exposition	Substance			
	Benzène ^a	Styrène ^a	1,1,1-Trichloroéthane ^a	1,4-dioxane ^a
Exposition faible ^b				
RfC, (mg/m ³)	0,030	1	5	0,075 ^c
FI pour la RfC	10	3	10	10
Concentration simulée, (mg/m³)^d	0,3	3	50	0,75
Exposition élevée : AEGL-1				
AEGL-1 (ppm) ^e	9, 52, 130	20	230	f
FI pour AEGL1	3	1	2	f
CRAEGL-1 simulée (ppm)^d	27, 156, 390	20	460	f
Exposition élevée : AEGL-2				
AEGL-2 10 min (ppm)	2000	230	930	580
AEGL-2 60 min (ppm)	800	130	600	320
AEGL-2 8 h (ppm)	200	130	310	100
FI pour AEGL-2	3	3	3	10
CRAEGL-2 simulée, 10 min (ppm)^d	6000	690	2790	5800
CRAEGL-2 simulée, 60 min (ppm)^d	2400	390	1800	3200
CRAEGL-2 simulée, 8 h (ppm)^d	600	390	930	1000

NB : Adapté de Valcke et Krishnan, 2011c.

^a U.S. EPA (2009, 2008, 2000, et 2005a) pour respectivement le benzène, le styrène le 1,1,1-trichloroéthane et le 1,4-dioxane.

^b Toutes les RfC proviennent d'IRIS (U.S. EPA, 2009a), excepté ^c

^c dérivée de l'apport quotidien tolérable de 16 µg/kg.j (WHO, 2005), en considérant un adulte de 70 kg inhalant 15 m³/j.

^d Valeurs obtenues en multipliant la RfC ou l'AEGL par le FI indiqué.

^e Des AEGL-1 varient en fonction de la durée prescrite pour le benzène seulement; les AEGL-1 pour les autres substances sont constants, peu importe la durée considérée.

^f Pas de simulation effectuée puisque l'effet toxique relié à cet AEGL est local, non systémique.

Abréviations: AEGL, *acute exposure guideline*. CRAEGL, concentration reliée à l'*acute exposure guideline*. RfC, concentration de référence. FI, facteur d'incertitude interindividuelle.

Les mesures de doses internes analysées étaient la concentration artérielle maximale de substance mère ainsi que la quantité métabolisée normalisée au volume de foie. En effet, la concentration maximale constitue la mesure de dose interne la plus pertinente aux effets aigus considérés dans la détermination des AEGL des substances étudiées, soit la dépression du système nerveux central (Benignus *et al.*, 1998, 2009; Boyes *et al.*, 2000). La quantité métabolisée, quant à elle, a été retenue à des fins de comparaison.

4.2.3 Principaux résultats

Encore une fois, les modèles TCBP utilisés prédisaient raisonnablement les valeurs expérimentales obtenues chez des volontaires adultes dans le cas du benzène et du styrène. La prédiction demeurerait correcte dans le cas du 1,4-dioxane si on considère la concentration maximale atteinte, qui est la mesure de dose interne la plus pertinente à ce

volet de l'étude. Par contre, le modèle surestimait systématiquement les concentrations sanguines de 1,1,1-trichloroéthane. Toutefois, comme cette surestimation touchait tous les groupes testés, on a ici assumé que l'évaluation des différences entre les groupes n'en serait pas affectée, ce qui constitue toutefois une limite du travail effectué (Valcke et Krishnan, 2011c).

Toutes les valeurs de FACH obtenues sur la base des distributions de la quantité métabolisée étaient inférieures à la valeur par défaut de 3,16. En fait, la valeur la plus élevée était de 2,1, obtenue en quelques occasions (Valcke et Krishnan, 2011c). Les valeurs de FACH calculées sur la base des distributions obtenues dans chaque sous-groupe pour la C_{max} et pour les divers scénarios d'exposition simulés sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 FACH obtenus sur la base des distributions de la concentration maximale atteinte dans chaque sous-groupe considéré, en fonction des divers scénarios d'exposition à durée et intensité variable

Substance Sous-groupe	Intensité de l'exposition Durée	Exposition faible			Exposition élevée					
					CRAEGL-1 ^a			CRAEGL-2		
		8 h	24 h	Équilibre ^b	10 min	60 min	8 h	10 min	60 min	8 h
Benzène										
Adultes		1,3	1,3	1,2	1,2	1,6	1,3	1,2	1,1	1,3
Nouveau-nés		2,0	2,0	1,6	1,7	2,7	2,4	1,6	1,7	1,5
Précolaires		1,6	1,5	1,2	1,4	2,2	1,7	1,3	1,5	1,4
Femmes enceintes		1,5	1,5	1,4	1,4	1,9	1,5	1,3	1,3	1,5
Styrène										
Adultes		1,5	1,5	1,4	1,2	1,3	1,5	1,2	1,3	2,0
Nouveau-nés		3,4	3,4	2,5	1,5	2,4	5,2	1,4	2,1	3,4
Précolaires		2,0	1,9	1,5	1,3	1,6	2,1	1,3	1,7	2,8
Femmes enceintes		1,7	1,8	1,8	1,4	1,5	1,8	1,4	1,6	2,0
1,1,1-Trichloroéthane										
Adultes		1,1	1,1	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Nouveau-nés		1,2	1,2	1,0	1,3	1,2	1,1	1,3	1,2	1,2
Précolaires		1,1	1,1	1,0	1,2	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2
Femmes enceintes		1,1	1,1	1,0	1,2	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1
1,4-Dioxane										
Adultes		1,3	1,6	2,1	-	-	-	1,2	1,2	1,2
Nouveau-nés		3,1	4,0	6,8	-	-	-	2,2	2,5	2,5
Précolaires		2,0	2,3	2,4	-	-	-	1,6	1,8	1,8
Femmes enceintes		1,5	1,8	2,8	-	-	-	1,3	1,3	1,3

NB : Adapté de Valcke et Krishnan (2011c). La valeur la plus élevée de FACH est indiquée en gras.

^a La CRAEGL-1 pour le 1,4-dioxane n'a pas été simulée étant donné qu'elle était basée sur des effets locaux irritatifs.

^b À l'équilibre, la mesure de dose interne est la concentration sanguine, déterminée selon l'approche de Pelekis *et al.* (1997), et non pas la concentration maximale atteinte.

On observe que la valeur du FACH basé sur les distributions de concentrations maximales varie en fonction de la durée et de l'intensité de l'exposition. Des dépassements de la valeur par défaut de 3,16 sont observés en quelques occasions chez les nouveau-nés qui sont toujours les plus sensibles, soit lors de l'exposition au styrène à faible intensité durant 8 et 24 heures (3,4), durant 8 heures lors des expositions à intensité élevée (5,2 et 3,4), ainsi qu'au 1,4-dioxane pour des expositions à l'équilibre (6,8) et durant 24 heures (4,0). Dans le

cas du 1,1,1-trichloroéthane, la valeur de FACH varie très peu; ceci s'explique par le fait que la contribution de la clairance hépatique à la clairance totale est négligeable en comparaison de la clairance pulmonaire, laquelle dépend du P_b qui est le même dans chaque sous-groupe. Essentiellement donc, la concentration sanguine est la même pour tous les individus puisque le P_b est suffisamment faible pour que les différences interindividuelles dans les taux de ventilation alvéolaire par unité de poids ne se traduisent que par des différences négligeables entre les quantités inhalées et exhalées de contaminants. On constate également que pour le benzène et styrène, la valeur du FACH chez les nouveau-nés pour une exposition de 8 heures augmente lorsqu'on passe du niveau d'exposition faible à la CRAEGL-1, pour ensuite redescendre lorsqu'on passe à la CRAEGL-2. Des variations, entre les adultes et les nouveau-nés, dans les « statuts de saturation métabolique » pour ces deux substrats fortement métabolisés, semblaient expliquer les résultats.

Ainsi, aucune saturation métabolique n'était observée à faible concentration d'exposition (RfC). Concernant la CRAEGL-2, le métabolisme était saturé dès le début de l'exposition, autant chez l'adulte ($V_{max} = 786$ et $3111 \mu\text{g}/\text{min}$ respectivement pour le benzène et le styrène) que chez le nouveau-né ($V_{max} = 23$ et $88 \mu\text{g}/\text{min}$, respectivement), c.-à-d. que $\text{TMET} = V_{max}$ même si la concentration dans le sang continue de monter au fur et à mesure que l'exposition se poursuit. Par contre, à la CRAEGL-1, le métabolisme n'était saturé chez aucun des deux individus, mais atteignait, à la fin de l'exposition, 36% et 13% de la V_{max} chez l'adulte pour le benzène et le styrène respectivement, contre 70% et 48% respectivement chez le nouveau-né. Puisque d'une part, le métabolisme était moins saturé chez l'adulte que chez le nouveau-né à la CRAEGL-1, et que d'autre part les deux individus présentaient un métabolisme saturé à la CRAEGL-2, il est logique que la différence de concentration sanguine maximale entre l'adulte et le nouveau-né, et le FACH en découlant, ait été plus élevée dans le premier cas que dans le second. Par ailleurs, le rapport nouveau-né/adulte des pourcentages de saturation, plus élevé pour le styrène (environ 4) que pour le benzène (moins de 2), explique que des FACH plus élevés aient été obtenus dans le premier cas comparativement au second.

Les différences de liposolubilité entre les substances étudiées peuvent également contribuer à expliquer les différences de valeur de FACH en fonction de la durée de l'exposition, comme le montre la figure 8. En effet, ces différences se traduisent par un volume de distribution qui diffère. Or, le volume de distribution est particulièrement déterminant sur la concentration sanguine à un temps donné lors d'expositions de courtes durées.

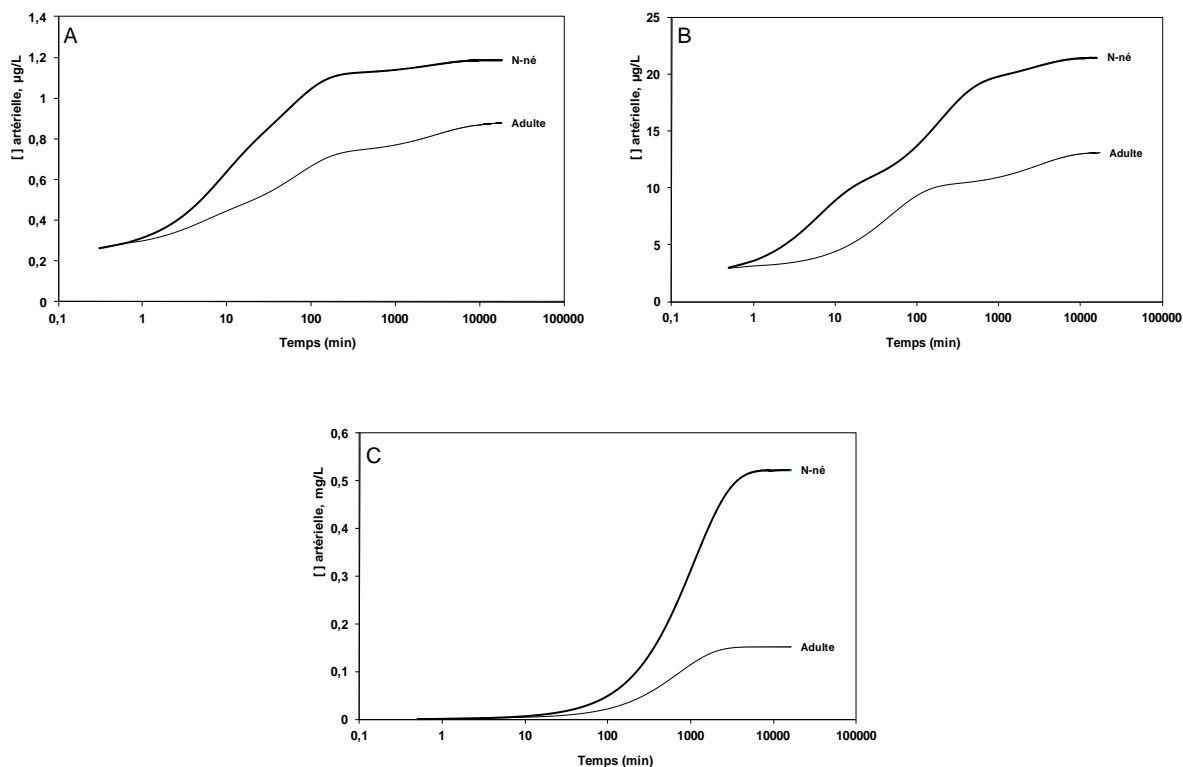


Figure 8 Profils de la concentration artérielle en fonction du temps chez le nouveau-né et l'adulte lors d'une exposition continue jusqu'à l'état d'équilibre pour des composés organiques volatils (COV) aux liposolubilités différentes : le benzène (A), le styrène (B) et le 1,4-dioxane (C)

Note : adapté de Valcke et Krishnan, 2011c.

4.3 VOLET III : FACH EN FONCTION DE LA VOIE MÉTABOLIQUE ET DES PROPRIÉTÉS PHYSICO/BIOCHIMIQUES DU SUBSTRAT

4.3.1 Question de recherche étudiée

La valeur de 3,16 considérée par défaut comme FI-TC est utilisée sans égard à la voie métabolique qu'empruntent les substances lors de leur biotransformation (U.S. EPA, 2002). Pourtant, il existe des différences significatives dans les niveaux relatifs de maturation de ces voies chez les jeunes enfants par rapport à l'adulte, que ce soit en ce qui a trait aux enzymes de biotransformation hépatique aussi bien qu'au niveau de la maturation de l'élimination rénale (Alcorn et McNamara, 2003a, b; DeWoskin et Thompson, 2007). Ces différences sont à l'origine de valeurs de FACH pouvant être variables selon la voie métabolique étudiée, tel qu'il l'a été mis en lumière pour des substances médicamenteuses par Dorne *et al.* (2007) (voir tableau 4), de même que par Ginsberg *et al.* (2002b). Le même exercice n'ayant pas été réalisé pour les contaminants environnementaux, ce troisième volet de la thèse visait à répondre à cette lacune.

4.3.2 Méthode générale suivie

La méthode suivie implique le recours à des équations non différentielles permettant de calculer la concentration sanguine à l'équilibre (ex. Pelekis *et al.*, 1997). En effet, l'objectif de ce volet avait trait à l'évaluation du FI-TC utilisé lors de l'élaboration des valeurs de référence chroniques (RfD, RfC), ce qui présuppose la considération d'une exposition continue durant toute la vie aux contaminants pour lesquels ces valeurs sont émises, exposition qui engendre l'atteinte de l'état d'équilibre tel que mentionné à la section 1.3.2.1. On peut alors calculer la concentration sanguine comme étant fonction du débit de la dose d'exposition d'une part (DDose) et de la clairance systémique d'autre part, qui est d'origine hépatique, pulmonaire (Q_p/P_b) et rénale :

$$C_{\text{sang}} = \text{DDose} / [(QI \times ((Cl_{\text{int}}/(Cl_{\text{int}} + QI) + (Q_p/P_b) + Cl_{\text{ren}}))] \quad \text{Eq. 3}$$

où

C_{sang}	=	concentration dans le sang à l'équilibre
QI	=	débit sanguin au foie
Q_p	=	ventilation alvéolaire
P_b	=	coefficient de partage sang:air de la substance
Cl_{ren}	=	clairance rénale
Cl_{int}	=	clairance intrinsèque hépatique (décrite à la section 3.1.3.1)

Sur le modèle de la clairance hépatique, la clairance rénale est estimée à l'aide de l'équation suivante :

$$Cl_{\text{ren}} = Qk \times \frac{FG}{(FG + Qk)} \quad \text{Eq. 4}$$

où

Qk	=	débit sanguin rénal
FG	=	filtration glomérulaire

Mentionnons toutefois que cette équation suppose que les substances éliminées par clairance rénale le sont strictement par filtration et non par sécrétion tubulaire. En effet, ce dernier phénomène est spécifique aux substances et ne peut pas, à la lumière des connaissances actuelles, être modélisé à partir des paramètres physiologiques individuels.

Il est également possible de calculer le taux de production de métabolites réactifs à l'équilibre (TMET), qui reflète la production de métabolites, lesquels peuvent constituer une entité toxique, à partir de la concentration dans le sang, du débit sanguin hépatique et de la fraction métabolisée, le tout normalisé au volume de foie :

$$\text{TMET} = C_{\text{sang}} \times QI \times E / V_l \quad \text{Eq. 5}$$

Alors que les deux premiers volets de la thèse concernaient des substances définies, ce troisième volet a examiné le cas de substances théoriques présentant des combinaisons d'E et de P_b variables. Au total, neuf valeurs d'E chez l'adulte moyen (0,01, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 0,7, 0,8, 0,9 et 0,99), combinées à chacune des neuf valeurs de P_b (1, 10, 20, 50, 100, 300, 1000, 3000 et 10 000), ont été considérées; ainsi, un total de 81 substances théoriques ont

été étudiées. Ceci a été fait en considérant des substrats de quatre voies métaboliques hépatiques pertinentes aux contaminants environnementaux soit les cytochromes p-450 (CYP) 1A2, 2E1 et 3A4 ainsi que l'ADH.

Pour chaque valeur d'E mentionnée au paragraphe précédent, la clairance intrinsèque requise chez l'adulte moyen a été calculée au moyen de l'équation 1 décrite auparavant, en considérant un débit hépatique de 76 l/h, valeur qui découle de l'application des équations de Price *et al.* (2003b) illustrées à la figure 5 pour un adulte moyen de 70 kg. La clairance intrinsèque obtenue a, par la suite, été normalisée en fonction du volume hépatique du contenu en enzyme de biotransformation chez cet adulte moyen, et ce, pour chaque voie métabolique considérée. Comme le contenu moyen en enzymes hépatiques varie en fonction des voies métaboliques considérées (voir tableau 6), ainsi en va également pour la clairance intrinsèque normalisée (tableau 10).

Tableau 10 Détermination de la clairance intrinsèque normalisée chez l'adulte pour chaque voie métabolique étudiée, en fonction de la valeur d'E visée

E visé	Cl _{int} requis (l/h) ^a	Clairance intrinsèque normalisée chez l'adulte moyen, spécifique à chaque voie métabolique			
		CYP2E1 ^b (l/h-pmol/mg MSP.I de foie)	CYP1A2 ^b (l/h-pmol/mg MSP.I de foie)	CYP3A4 ^b (l/h-pmol/mg MSP.I de foie)	ADH ^c (l/h.l de foie)
0,01	0,8	0,01	0,01	0,01	0,6
0,1	8,5	0,1	0,2	0,06	6,1
0,2	19	0,3	0,3	0,1	14
0,3	33	0,5	0,6	0,3	24
0,5	76	1,1	1,3	0,6	55
0,7	178	2,6	3,1	1,3	129
0,8	304	4,5	5,3	2,3	220
0,9	685	10,1	12	5,2	496
0,99	7529	112	130	57	5456

NB : Adapté de Valcke et Krishnan, (2011b).

^a Pour la valeur d'E visée, en utilisant l'équation 1 et considérant un débit hépatique (Ql) de 76 l/h.

^b Obtenue en divisant la clairance intrinsèque requise, dans la seconde colonne, par le produit du contenu enzymatique moyen (tableau 6) multiplié par le volume hépatique chez l'adulte de 70 kg, soit 1,38 l, déterminé à partir des équations de Price *et al.* (2003b — voir figure 5).

^c Obtenue en divisant la clairance intrinsèque requise, dans la seconde colonne, par le volume hépatique chez l'adulte de 70 kg, soit 1,38 l, déterminé à partir des équations de Price *et al.* (2003b) (voir figure 5).

La clairance intrinsèque (Cl_{int,ind}) chez les individus autres que l'adulte moyen a pu être calculée à partir de la clairance intrinsèque normalisée chez l'adulte moyen, laquelle est rapportée dans le tableau 10, selon la méthode décrite dans la section 3.3.1.

Une partie importante du travail mené dans ce volet de l'étude a consisté à développer l'algorithme à l'équilibre en prenant spécifiquement en considération les variations dans les contenus hépatiques en enzymes de biotransformation; il apparaît donc pertinent de détailler le processus de validation de cet outil de travail. Ainsi, des données expérimentales publiées dans la littérature concernant des études menées auprès de sujets humains exposés à des substrats de trois de quatre voies enzymatiques étudiées, soit le CYP2E1 (COV), le CYP1A2/1A1 (théophylline) et le CYP3A4 (fentanyl/alfentanil), ont été utilisées. Les valeurs

expérimentales moyennes obtenues dans plusieurs études impliquant tant des adultes que des enfants de divers âges ont été comparées aux valeurs prédites par l'algorithme. De plus, afin de valider l'approche décrite pour évaluer la clairance rénale, des données expérimentales sur des sujets adultes et pédiatriques exposés à des antibiotiques éliminés à plus de 60 % par filtration glomérulaire (clairance rénale) ont été comparées aux valeurs prédites par l'algorithme en fixant les clairances pulmonaire et hépatique à 0 (Valcke et Krishnan 2011b). Les résultats de cette validation sont illustrés à la figure 9.

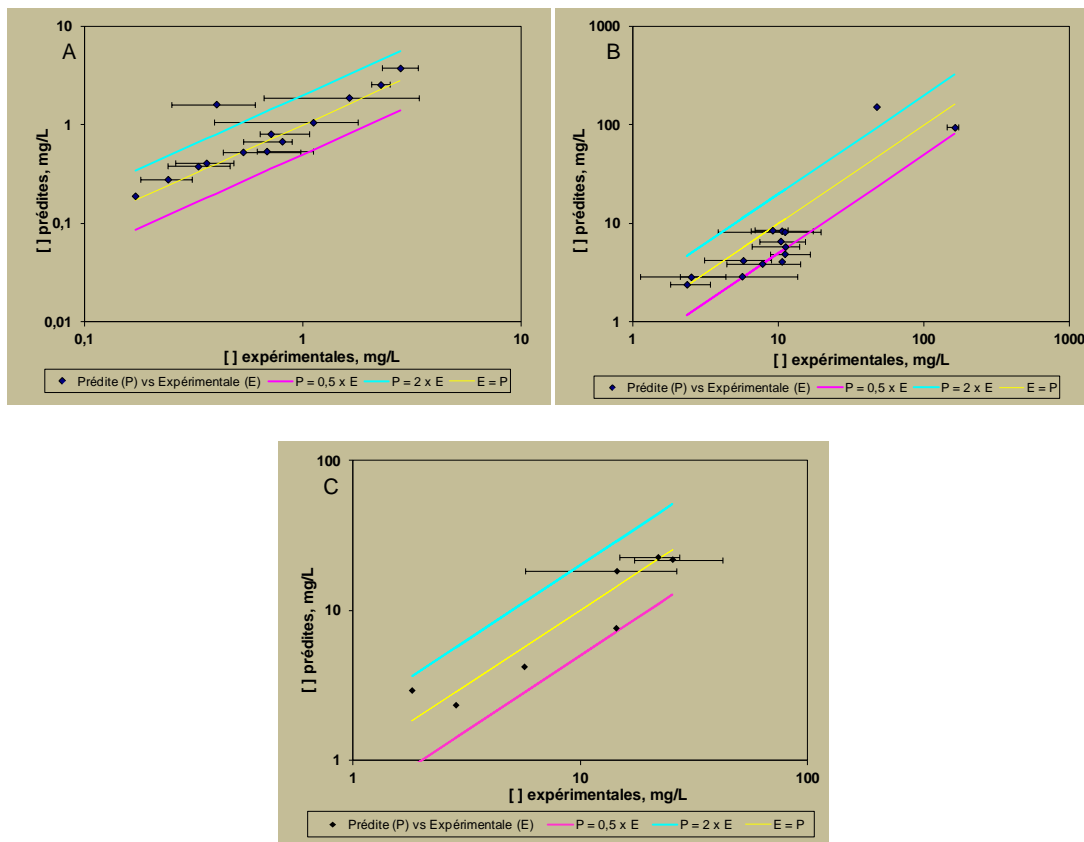


Figure 9 Validation de l'algorithme à l'équilibre pour des substrats inhalés du CYP2E1 (A), ainsi que des médicaments ingérés/infusés, métabolisés par les CYP1A2 et 3A4 (B) ou encore éliminés à plus de 60 % par filtration glomérulaire (C). Les barres verticales indiquent les erreurs types expérimentales

Note : adapté de Valcke et Krishnan, 2011b.

On constate que, dans 32 cas sur 34, la valeur prédite se situe à l'intérieur d'un facteur de 2 par rapport à la valeur expérimentale. En moyenne, la différence était de 38%. Ceci indique une bonne valeur prédictive de la concentration sanguine par l'algorithme. En effet, la différence entre les concentrations maximales et minimales qui sont typiquement obtenues lors de traitements répétés par des médicaments ingérés ou injectés peut facilement chevaucher cet écart. Par ailleurs, les prédictions obtenues pour les COV par inhalation étaient meilleures que pour les médicaments, ce qui était attendu étant donné le caractère plus continu des expositions par inhalation, fait qui est une prémisse du calcul des concentrations à l'équilibre.

Après la validation, l'équation 3 a été utilisée pour calculer la concentration sanguine (et ensuite le TMET, équation 5) pour une exposition à une dose systémique de $10 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{j}$ ainsi qu'à une dose par inhalation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Les simulations de Monte-Carlo ont été appliquées à cette procédure, ce qui a permis d'obtenir des distributions de concentrations sanguines et de TMET de chaque substance théorique modélisée, pour chaque sous-groupe considéré dans ce volet. Ces sous-groupes étaient les adultes, les nouveau-nés, les aînés et les femmes enceintes, les trois derniers sous-groupes étant potentiellement les plus sensibles, toxicocinétiquement parlant, par rapport à l'adulte. Par la suite, l'approche décrite à la figure 6 a permis de calculer la plus haute valeur de FACH obtenue parmi ces quatre sous-groupes, et cette valeur a été rapportée dans une matrice pour chaque combinaison considérée d'E et de P_b , ainsi que pour chaque voie métabolique étudiée.

Cette méthode a également été appliquée pour une exposition par voie orale. À cette fin toutefois, les équations 4 et 5 précédemment ont été modifiées afin de tenir compte de l'effet de premier passage hépatique, qui a pour effet, pour des substances présentant des valeurs de E élevées, qu'une fraction importante de la dose ingérée peut être métabolisée avant même d'atteindre la circulation systémique. Ce phénomène est illustré graphiquement à la figure 10. Ainsi, le numérateur de l'équation 4 était modifié pour « $DD_{\text{dose}} \times (1-E)$ », alors que l'équation 5 était modifiée en additionnant le terme « $DD_{\text{dose}} \times E$ » à la multiplication originale. Ces modifications ont été validées par la comparaison des résultats prédits par l'algorithme à l'équilibre avec les concentrations sanguines simulées par modèle TCBP pour 11 COV, suite à l'exposition continue par infusion directe dans le foie durant 500 heures. Ainsi, les prédictions des doses internes de COV étaient pratiquement aussi bonnes que lorsqu'elles résultaient de modélisations TCBP complètes, en particulier pour le TMET. Ceci s'explique, car pour la C_{sang} , l'équilibre peut ne pas être totalement atteint au bout de 500 heures, surtout pour des COV très lipophiles, avec pour conséquence une surestimation des concentrations calculées par l'algorithme (Valcke et Krishnan 2013).

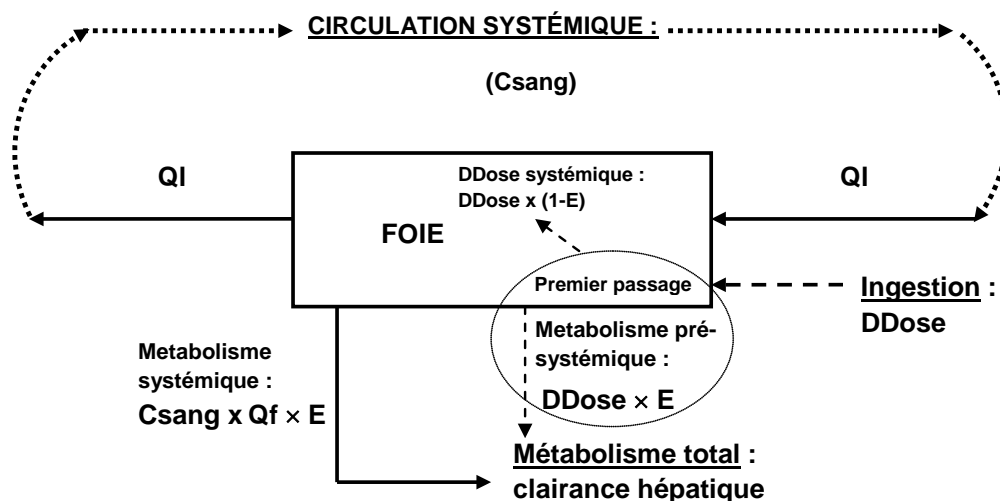


Figure 10 Illustration du phénomène de premier passage hépatique et de son impact sur la fraction d'une dose ingérée (DD_{dose}) qui peut atteindre la circulation systémique après son premier passage au foie

4.3.3 Principaux résultats obtenus

Dans tous les cas, les valeurs de FACH obtenues à partir des distributions de TMET pour chaque sous-groupe et pour chacun des 81 substrats théoriques considérés variaient peu (entre 1,4 et 2,4) et ne présentaient aucune tendance particulière en fonction de la valeur d'E ou de P_b (Valcke et Krishnan 2011b). Toutefois, les valeurs de FACH obtenues à partir des distributions de C_{sang} présentaient certaines tendances en lien avec la valeur d'E et de P_b du substrat considéré. Les matrices des valeurs de FACH en fonction d'E et P_b sont présentées à la figure 11 pour les voies métaboliques du CYP2E1 et du CYP1A2. En ce qui concerne le CYP3A4 et l'ADH, les matrices obtenues étaient très similaires à celle du CYP2E1; elles ne sont donc pas présentées ici par souci de concision. Les valeurs indiquées dans les matrices correspondent au FACH le plus élevé obtenu, pour chaque combinaison de valeur de E et de P_b , parmi les 4 sous-groupes considérés, soit les nouveau-nés, les adultes, les femmes enceintes et les aînés.

On note que le dépassement de la valeur par défaut de 3,16 ne concerne encore une fois que les nouveau-nés, mais que la population la plus sensible varie selon le substrat théorique considéré, sauf dans le cas de l'exposition par inhalation aux substrats du CYP1A2. De plus, les valeurs de FACH obtenues pour cette enzyme sont jusqu'à deux fois plus élevées que pour le CYP2E1, un résultat qui s'explique par le fait que le déficit en enzymes hépatiques chez les nouveau-nés par rapport à l'adulte est beaucoup plus important dans ce cas. En effet, les niveaux enzymatiques du CYP1A2 sont chez les nouveau-nés d'environ 2% de la valeur adulte, contre environ 30% dans le cas du CYP2E1.

Les valeurs de FACH sont généralement plus élevées pour l'exposition par inhalation que pour l'exposition systémique ajustée au poids corporel, ce qui s'explique par des différences de taux de contact. Ainsi, le taux de contact par unité de poids corporel est plus élevé chez le nouveau-né (et la femme enceinte) que l'adulte lors d'une exposition par inhalation, en raison de taux de ventilation alvéolaires ajustés au poids corporel plus élevé. Toutefois, lorsque ce taux de contact est le même pour tous (exposition systémique), une analyse détaillée des résultats a démontré, fait intéressant, que le dépassement de la valeur par défaut n'a lieu que lorsque le rapport des clairances systémiques normalisées au poids corporel, entre l'adulte moyen et le nouveau-né moyen, est d'au moins 2,2. De plus, peu importe la valeur du P_b , les valeurs les plus élevées sont obtenues lorsqu'E varie entre 0,2 et 0,5, ce qui correspond à l'intervalle de valeurs d'E pour lesquelles le contenu hépatique en enzymes de biotransformation a le plus d'impact sur la valeur de la C_{sang} , tel que confirmé par des analyses de sensibilité subséquentes (Valcke et Krishnan, 2011b).

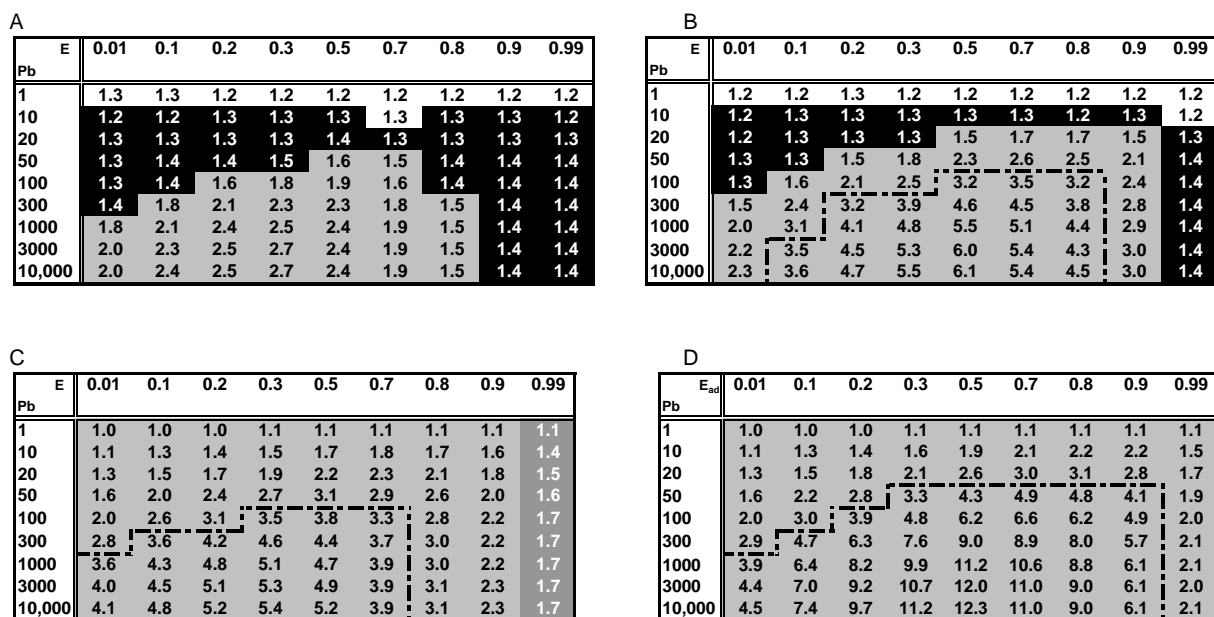


Figure 11 Matrices de FACH basés sur la C_{sang} , en fonction de la valeur d'E et du P_b pour les substrats théoriques du CYP2E1 (A, C) et du CYP1A2 (B, D) considérant l'exposition systémique ajustée au poids corporel (A, B) ou par inhalation (C, D). Les FACH indiqués sont obtenus chez l'adulte (chiffre noir sur fond blanc), les nouveau-nés (noir sur fond gris), les aînés (blanc sur fond noir) ou les femmes enceintes (blanc sur fond gris). Les lignes pointillées indiquent les zones de FACH > 3,16

Note : adapté de Valcke et Krishnan, 2011b.

Pour des expositions mettant spécifiquement en cause l'ingestion de substances, les FACH atteints sont nettement plus élevés, et peuvent même dépasser 3,16 chez les nourrissons (figure 12), en raison de la prise en considération de l'effet de premier passage hépatique (Valcke et Krishnan, 2013).

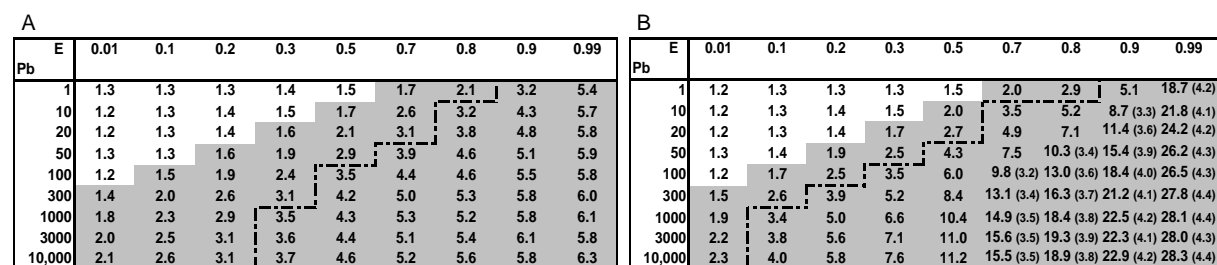


Figure 12 Matrices de FACH basés sur la C_{sang} , en fonction de la valeur d'E et du P_b pour les substrats théoriques du CYP2E1 (A) et du CYP1A2 (B) lors d'exposition par ingestion à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{jr}$. Les FACH indiqués sont obtenus chez l'adulte (fond blanc), les nouveau-nés (fond gris) ou les nourrissons (entre parenthèses). Les lignes pointillées délimitent les zones de dépassement de la valeur de 3,16

Note : adapté de Valcke et Krishnan, 2013.

On déduit de ces résultats que, pour une exposition ajustée au poids corporel, il est très important que la voie d'exposition soit spécifiée lors de l'élaboration du FACH, soit systémique ou par ingestion. Sans quoi, une sous-estimation significative de sa valeur peut être observée pour l'ingestion. Ceci découle de l'ajustement de la clairance hépatique en fonction du contenu enzymatique. En effet, cet ajustement résulte en une réduction de la valeur de E chez le jeune enfant pour une valeur donnée de E chez l'adulte moyen. Par conséquent, la fraction de la dose ingérée qui atteint la circulation systémique après son premier passage au foie peut être beaucoup plus élevée chez le jeune enfant, pour une même dose ingérée ajustée au poids corporel (tableau 11).

Tableau 11 Valeurs comparatives d'E entre l'adulte et divers enfants moyens, et impact correspondant sur la fraction d'une dose ingérée disponible pour l'exposition systémique suite à son premier passage au foie, pour des substrats théoriques du CYP2E1 et du CYP1A2

		E chez l'adulte moyen (Fraction disponible) ^a									
		0,01 (0,99)	0,1 (0,9)	0,2 (0,8)	0,3 (0,7)	0,5 (0,5)	0,7 (0,3)	0,8 (0,2)	0,9 (0,1)	0,99 (0,01)	
<u>Enfant moyen,</u> Enzyme											
<u>Nouveau-né</u>											
CYP2E1		E	0,004	0,04	0,08	0,14	0,27	0,46	0,60	0,77	0,97
		Fraction disponible ^a	0,996	0,96	0,92	0,86	0,73	0,54	0,40	0,23	0,03
CYP1A2		E	0,0003	0,004	0,01	0,01	0,03	0,07	0,12	0,23	0,77
		Fraction disponible ^a	0,9997	0,996	0,99	0,99	0,97	0,93	0,82	0,77	0,23
<u>Nourrisson</u>											
CYP2E1		E	0,006	0,07	0,14	0,21	0,39	0,60	0,72	0,85	0,98
		Fraction disponible ^a	0,994	0,93	0,96	0,79	0,61	0,40	0,28	0,15	0,02
CYP1A2		E	0,002	0,02	0,05	0,09	0,18	0,34	0,47	0,66	0,96
		Fraction disponible ^a	0,998	0,98	0,95	0,91	0,82	0,66	0,53	0,34	0,04
<u>Enfant d'âge pré-scolaire</u>											
CYP2E1		E	0,007	0,08	0,16	0,24	0,43	0,64	0,75	0,87	0,99
		Fraction disponible ^a	0,993	0,92	0,84	0,76	0,57	0,36	0,25	0,13	0,01
CYP1A2		E	0,005	0,05	0,11	0,18	0,34	0,55	0,67	0,82	0,98
		Fraction disponible ^a	0,995	0,95	0,89	0,82	0,66	0,45	0,33	0,18	0,02

^a Pour une dose ingérée donnée. Calculée comme étant 1-E (voir figure 10).

4.4 VOLET IV : FACH EN FONCTION DU RÉFÉRENT CONSIDÉRÉ ET DES CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

4.4.1 Question de recherche étudiée

Le document guide de l'OMS sur la détermination des FACH (IPCS, 2005) est peu explicite quant à ce qui constitue la « population générale en santé » dont le 50^e centile de la distribution du paramètre pharmacocinétique d'intérêt doit être utilisé comme référent

(dénominateur), lors de la détermination du FACH. À ce jour, la majorité des auteurs ayant déterminé des FACH pour des substances pharmaceutiques ou pour des contaminants environnementaux ont considéré une population adulte en santé à cette fin. Seuls Mörk et Johanson (2010) ont considéré une distribution populationnelle qui prend en considération la présence dans la population de non-adultes comme des enfants, des nouveau-nés, des adolescents, etc. Or, il est logique de croire qu'en raison de la variabilité interindividuelle des doses internes entre les adultes et les enfants, le fait de considérer ou non des non-adultes dans la population peut affecter la valeur que prendra le 50^e centile de la distribution des doses internes dans cette population, pour une exposition constante pour tous les individus la composant. Il en va de même pour le 95^e centile de la distribution de cette population. Comme on peut le déduire de la figure 3, le FACH s'en trouverait affecté en conséquence, qu'il soit déterminé en considérant le 95^e centile de la population générale ou d'un sous-groupe potentiellement sensible. Les résultats de Mörk et Johanson (2010) suggèrent d'ailleurs un tel effet. Qui plus est, la détermination du FACH sur la base du 95^e centile de la population générale suppose qu'une proportion de la population ne sera pas couverte par ce FACH. Il est logique de croire également que cette proportion ne sera pas uniforme dans tous les sous-groupes composant la population entière. Finalement, dans la même veine, on peut penser que des populations présentant des compositions démographiques variables présenteront des distributions de paramètres pharmacocinétiques également variables, avec encore une fois un impact possible sur la valeur du FACH. Ce quatrième et dernier volet de la thèse visait à examiner ces questions.

4.4.2 Méthode générale suivie

La méthode suivie dans ce dernier volet consiste au recours à l'algorithme toxicocinétique, utilisé au volet précédent, pour « reconstruire » des distributions populationnelles de doses internes suite à l'exposition continue par inhalation au benzène, fortement métabolisé et hautement volatile, et au 1,4-dioxane, faiblement métabolisé et faiblement volatile. Les concentrations d'exposition étaient de dix fois la concentration de référence de la U.S. EPA, soit 0,3 et 3 mg/m³ pour respectivement le benzène et le 1,4-dioxane. En considérant une population théorique composée de 100 000 habitants et présentant le profil démographique de la population canadienne, où 20,3 % de la population est âgée de moins de 18 ans, des distributions populationnelles de C_{sang} et de TMET ont été reconstruites. Ceci a été fait en déterminant le nombre d'itérations de Monte-Carlo réalisées sur le calcul de C_{sang} et de TMET pour chaque sous-groupe décrit au tableau 6, en fonction de la proportion que représente ce sous-groupe dans la démographie canadienne (tableau 12). Ainsi, chaque itération de Monte-Carlo correspondait en quelque sorte en la simulation d'un individu.

Enfin, des distributions de doses internes ont également été générées pour 100 000 individus de chaque sous-groupe, à des fins de comparaison. En effet, le FACH a été calculé selon deux approches, soit l'approche dite de « population entière » et celle de « sous-groupes distincts ». Dans le premier cas, le FACH était calculé comme le rapport entre un centile élevé (95^e, 99^e) de la distribution de la dose interne dans la population entière sur la médiane dans cette population ou encore chez l'adulte. Dans le second cas, le FACH était calculé comme il le fut dans les volets précédents de l'étude, soit comme le rapport entre un centile élevé de la distribution chez chaque sous-groupe et la médiane chez

l'adulte, ou la population générale. Pour terminer, la proportion de chaque sous-groupe au sein de la population générale qui était couverte par les différents FACH était déterminée.

Tableau 12 Nombre d'individus requis dans chaque sous-groupe pour la reconstruction d'une population théorique de 100 000 individus, avec le profil démographique canadien

Sous-groupe (étendue d'âge)	Population canadienne en 2009 ^a	
	n dans la population (%)	n correspondant pour une population hypothétique de 100 000 habitants
Adultes (18–64)	21 685 253 (63,92)	63 923
Nouveau-nés (0–30 j)	31 303 (0,09)	93
Nourrissons (1–12 mo)	344 329 (1,02)	1 015
Enfants d'âge préscolaire (1–3)	1 126 896 (3,32)	3 322
Enfants et adolescents (4–17)	5 382 420 (15,87)	15 866
Aînés (65–90)	4 634 673 (13,66)	13 662
Femmes enceintes ^b (15–44)	718 950 (2,12)	2 119
TOTAL	33 923 824 (100)	100 000

NB : Adapté de Valcke *et al.* (2012).

^a Statistiques Canada (2010)

^b Chiffre basé sur un taux de grossesse de 104/1 000 chez les femmes américaines âgées de 15 à 44 ans (Ventura *et al.*, 2008).

Pour évaluer l'effet de la démographie sur la valeur du FACH, une population hypothétique plus jeune de 100 000 individus a également été reconstruite en multipliant par 3, par rapport à la démographie canadienne, le nombre d'individus considéré chez les moins de 18 ans et les femmes enceintes. Pour maintenir le nombre d'individus à 100 000, le nombre d'adultes a été diminué, ces individus constituant donc le sous-groupe « tampon ». Ainsi, 61 % de la population était âgée de moins de 18 ans. Le FACH a alors été calculé selon les deux approches décrites précédemment.

4.4.3 Principaux résultats obtenus

La reconstruction des distributions populationnelles théoriques des doses internes pour l'exposition continue par inhalation au benzène et au 1,4-dioxane, en fonction de la composition de la population canadienne, est présentée à la figure 13. Ces distributions ont permis de déterminer les FACH selon les deux approches décrites précédemment, soit « population entière » ou « sous-groupes distincts », en utilisant comme référent soit l'adulte moyen ou l'individu moyen d'une population entière, et soit le 95^e ou le 99^e centile des diverses distributions des doses internes. Les résultats sont présentés au tableau 13 pour la population entière, le sous-groupe de référence (les adultes) ainsi que pour les sous-groupes les plus sensibles du point de vue des doses internes considérées. Les valeurs de FACH varient peu selon que le référent considéré soit l'adulte moyen ou l'individu moyen d'une population entière. De plus, les distributions relativement compactes ont pour effet que la considération du 99^e ou du 95^e centile influence peu la valeur du FACH. Les FACH les plus élevés sont obtenus avec l'approche « sous-groupes distincts » lorsqu'on considère les sous-groupes les plus sensibles, soit les nouveau-nés considérant la C_{sang} et les femmes

enceintes considérant le TMET. Cependant, la différence avec les FACH obtenus par l'approche « population entière » est peu importante lorsque le TMET est considéré. Considérant l'approche « sous-groupes distincts », la valeur par défaut est dépassée dans le cas de la C_{sang} pour le 1,4-dioxane chez les nouveau-nés (6,5 à 8,5, suivant les considérations), les nourrissons (3,8) et les femmes enceintes (3,5). Dans aucun autre cas, les FACH considérés ne dépassent 3,16.

De même, les fractions de chaque sous-groupe ou de la population entière qui est protégée par les FACH déterminés selon les diverses approches sont présentées au tableau 14. On observe qu'un plus haut taux de protection est obtenu par le recours à l'approche « sous-groupes distincts » que par l'approche « population entière ». En effet, plus de 99 % de la population entière est protégée par la plus haute valeur de FACH obtenue par l'approche « sous-groupes distincts » alors que suivant l'approche « population entière », les FACH obtenus considérant la C_{sang} peuvent à l'occasion ne protéger qu'entre 27 % et 73 % des nouveau-nés, et aussi peu que 76% des nourrissons et des femmes enceintes, selon les hypothèses considérées. De même, en considérant le TMET, les femmes enceintes ne sont protégées que dans 63 à 86% des cas. Finalement, les variations dans la composition démographique n'ont que très peu d'impact sur les distributions populationnelles de doses internes et donc, sur les FACH en découlant (figure 14).

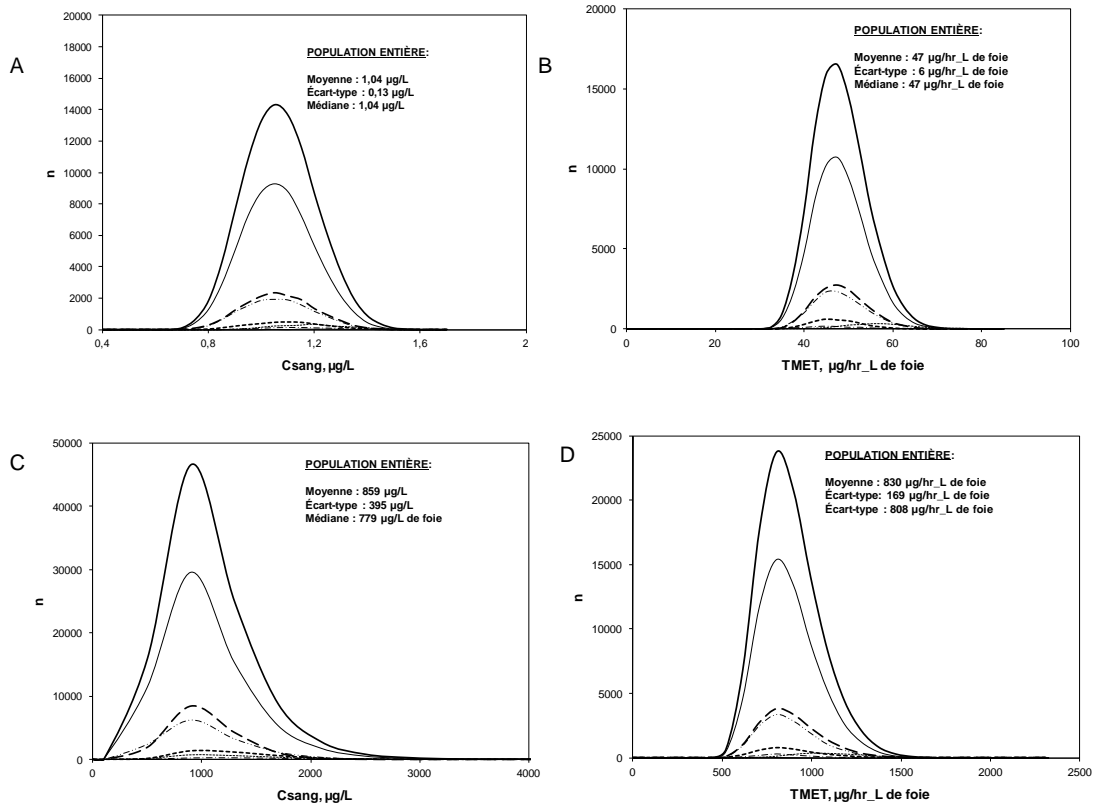


Figure 13 Distributions populationnelles des valeurs de C_{sang} (A, C) et de TMET (B, D) résultant de l'exposition continue au benzène (A, B) et au 1,4-dioxane (C, D), à partir des distributions obtenues (de haut en bas) pour les adultes, les enfants et adolescents, les aînés, les préscolaire, les femmes enceintes, les nourrissons et les nouveau-nés (inobservables)

Note : adapté de Valcke *et al.*, 2012.

Tableau 13 Valeurs de FACH déterminées pour le benzène et le 1,4-dioxane à partir des distributions de C_{sang} et de TMET obtenues selon diverses hypothèses

Approche de détermination du FACH	Mesure de dose interne	Benzène		1,4-Dioxane	
		C_{sang}	TMET	C_{sang}	TMET
Approche "Population entière"					
	FACH _{ad} ^a				
	Basé sur le 95 ^e centile	1,2	1,3	2,1	1,4
	Basé sur le 99 ^e centile	1,3	1,4	2,8	1,6
	FACH _{pop} ^b				
	Basé sur le 95 ^e centile	1,2	1,2	2,1	1,4
	Basé sur le 99 ^e centile	1,3	1,4	2,8	1,6
Approche "sous-groupes" distincts					
Adultes					
	FACH _{ad} ^c				
	Basé sur le 95 ^e centile	1,2	1,2	2,1	1,4
	Basé sur le 99 ^e centile	1,3	1,3	2,8	1,6
	FACH _{pop} ^d				
	Basé sur le 95 ^e centile	1,2	1,2	2,0	1,4
	Basé sur le 99 ^e centile	1,3	1,3	2,7	1,6
Nouveau-nés					
	FACH _{ad} ^c				
	Basé sur le 95 ^e centile	1,6	1,1	6,6	1,2
	Basé sur le 99 ^e centile	1,7	1,2	8,5	1,4
	FACH _{pop} ^d				
	Basé sur le 95 ^e centile	1,6	1,1	6,5	1,2
	Basé sur le 99 ^e centile	1,7	1,2	8,3	1,4
Nourrissons					
	FACH _{ad} ^c				
	Basé sur le 95 ^e centile	1,3	1,2	3,1	1,4
	Basé sur le 99 ^e centile	1,4	1,3	3,8	1,6
	FACH _{pop} ^d				
	Basé sur le 95 ^e centile	1,3	1,2	3,0	1,4
	Basé sur le 99 ^e centile	1,4	1,3	3,8	1,5
Femmes enceintes					
	FACH _{ad} ^c				
	Basé sur le 95 ^e centile	1,4	1,5	2,7	1,8
	Basé sur le 99 ^e centile	1,5	1,6	3,5	2,1
	FACH _{pop} ^d				
	Basé sur le 95 ^e centile	1,4	1,5	2,6	1,8
	Basé sur le 99 ^e centile	1,5	1,6	3,5	2,1

NB : Adapté de Valcke *et al.* (2012). Les valeurs en gras indiquent le sous-groupe chez qui le FACH le plus élevé a été obtenu, pour une mesure de dose interne donnée.

^a Calculé comme le rapport entre un centile élevé (95^e ou 99^e) dans la population canadienne et la médiane chez les adultes.

^b Calculé comme le rapport entre un centile élevé (95^e ou 99^e) et la médiane dans la population canadienne.

^c Calculé comme le rapport entre un centile élevé (95^e ou 99^e) dans le sous-groupe et la médiane chez les adultes.

^d Calculé comme le rapport entre un centile élevé (95^e ou 99^e) dans le sous-groupe et la médiane dans la population canadienne.

Abréviations : C_{sang} , concentration dans le sang à l'équilibre; FACH_(ad/pop), facteur d'ajustement pour la cinétique humaine basé sur la médiane chez les adultes (« ad ») ou dans la population entière (« pop »); TMET, taux de métabolisme.

Tableau 14 Fractions de chaque sous-groupe ou population couvertes par les FACH déterminés selon les diverses hypothèses considérées

Sous-groupe FACH	Mesure de dose interne		Benzène		1,4-Dioxane	
	C _{sang} (%)	TMET (%)	C _{sang} (%)	TMET (%)	C _{sang} (%)	TMET (%)
Adultes						
FACH ₉₅ "population entière" ^a	96	96	95	97		
FACH ₉₉ "population entière" ^a	99	> 99	> 99	> 99		
Facteur par défaut de 3,16	100	100	> 99	100		
Nouveau-nés						
FACH ₉₅ "population entière" ^a	57	100	27	100		
FACH ₉₉ "population entière" ^a	73	100	48	100		
Facteur par défaut de 3,16	100	100	60	100		
Nourrissons						
FACH ₉₅ "population entière" ^a	89	97	76	97		
FACH ₉₉ "population entière" ^a	97	> 99	92	> 99		
Facteur par défaut de 3,16	100	100	97	100		
Préscolaires						
FACH ₉₅ "population entière" ^a	93	97	92	96		
FACH ₉₉ "population entière" ^a	99	> 99	99	99		
Facteur par défaut de 3,16	100	100	> 99	100		
Enfants adolescents						
FACH ₉₅ "population entière" ^a	96	96	98	95		
FACH ₉₉ "population entière" ^a	> 99	> 99	> 99	> 99		
Facteur par défaut de 3,16	100	100	100	100		
Aînés						
FACH ₉₅ "population entière" ^a	95	96	95	96		
FACH ₉₉ "population entière" ^a	> 99	99	99	> 99		
Facteur par défaut de 3,16	100	100	> 99	100		
Femmes enceintes						
FACH ₉₅ "population entière" ^a	78	63	86	66		
FACH ₉₉ "population entière" ^a	92	85	96	86		
Facteur par défaut de 3,16	100	100	98	100		
POPULATION CANADIENNE						
FACH ₉₅ "sous-groupes distinct" le plus élevé ^b	> 99	> 99	> 99	> 99		
FACH ₉₉ "sous-groupes distinct" le plus élevé ^b	> 99	> 99	> 99	> 99		
Facteur par défaut de 3,16	100	100	> 99	100		

NB : Adapté de Valcke *et al.* (2012).

^a Basé sur la médiane dans la population canadienne entière.

^b Basé sur la médiane chez les adultes

Abréviations : C_{sang}, concentration dans le sang à l'équilibre; FACH, facteur d'ajustement pour la cinétique humaine; TMET, taux de métabolisme.

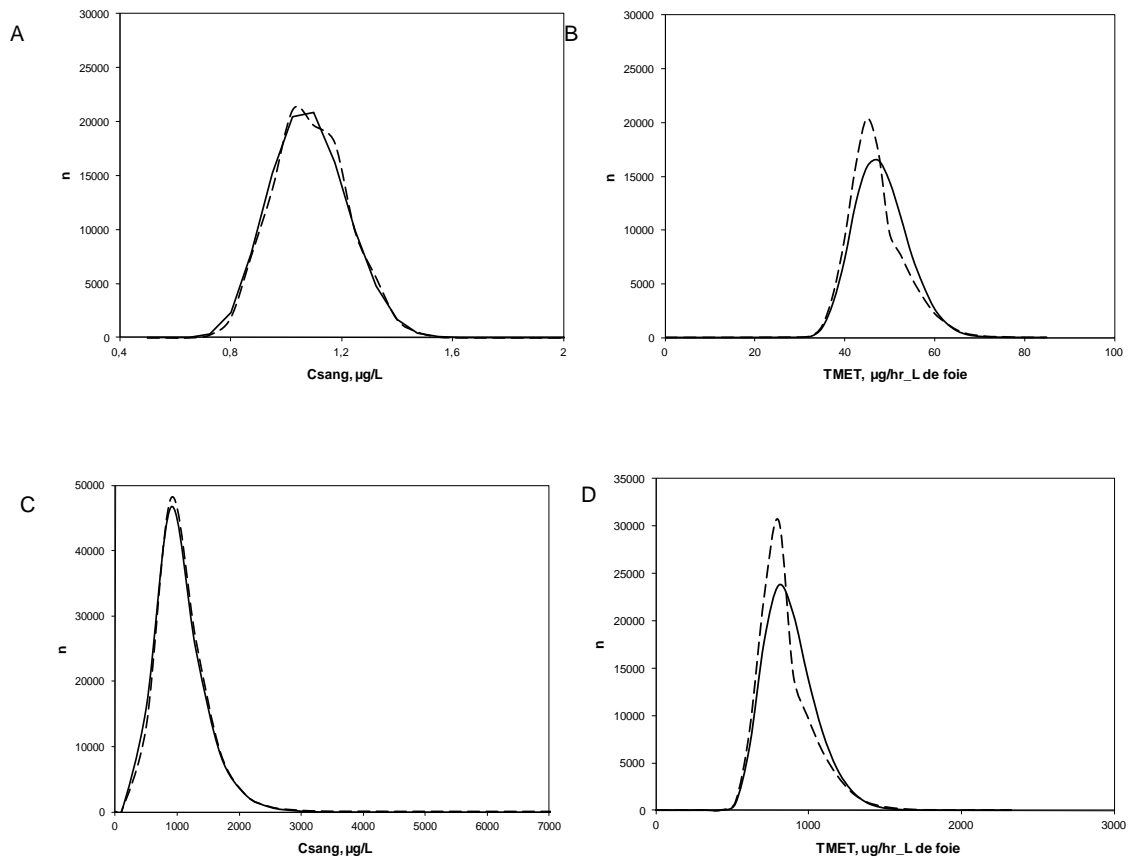


Figure 14 Variations dans les distributions populationnelles des valeurs de C_{sang} (A, C) et de TMET (B, D) résultant de l'exposition continue au benzène (A, B) et au 1,4-dioxane (C, D), selon que la démographie considérée soit celle de la population canadienne dans laquelle 20,3 % de la population est âgée de moins de 18 ans (trait plein) ou d'une population hypothétique sensiblement plus jeune dans laquelle 61 % de la population est âgée de moins de 18 ans (trait pointillé)

Note : adapté de Valcke *et al.*, 2012.

5 DISCUSSION ET SYNTHÈSE

L'objectif de ce travail consistait à caractériser le FACH en fonction de diverses considérations. Cette caractérisation a permis d'évaluer la justesse de la valeur de 3,16 attribuée par défaut à cette composante (Dourson *et al.*, 1996; Renwick et Lazarus, 1998), pour les diverses conditions de modélisation étudiées. L'objet de la présente étude ayant trait à la variabilité toxicocinétique interindividuelle, il était nécessaire de faire appel à la modélisation TCBP. En effet, l'approche fondamentale de cette étude consistait à comparer les résultats de modélisation simulés pour des adultes à ceux simulés chez d'autres groupes de la population. De tels résultats n'auraient pu être obtenus en grand nombre par modélisation non physiologique. La raison en est que des modèles non physiologiques, aussi appelés « à compartiments » se basent sur les données expérimentales pour être construits (Gibaldi et Perrier, 1982; Krishnan et Andersen, 2008). Or, en raison de considérations éthiques, de telles données sont difficilement disponibles chez les sous-groupes potentiellement sensibles de la population (c.-à-d. nouveau-nés, enfants, femmes enceintes, aînés, etc.). En se basant sur les caractéristiques physiologiques des individus plutôt que sur des mesures expérimentales, la modélisation TCBP a permis de contourner cette difficulté, au prix toutefois d'une incertitude supplémentaire.

Des dépassements de la valeur par défaut de 3,16 ont été observés dans cette étude uniquement lorsque l'analyse se basait sur la substance mère. De plus, ces dépassements n'étaient observés presque exclusivement lorsqu'on considérait les jeunes enfants, soit les nouveau-nés de moins de 30 jours et les nourrissons âgés de 1 à 12 mois. Dans le volet IV, des FACH > 3,16 ont aussi été obtenus lorsque le 99^e centile de la distribution de la concentration sanguine chez les nourrissons (et la femme enceinte) était considéré. Le volet III a fait état de dépassements de la valeur par défaut pour les substances présentant un $P_b \geq 100$ lors d'une exposition systémique aux substrats du CYP1A2 présentant un E variant entre 0,1 et 0,8 (3,2–6,1), de même que pour une exposition par inhalation aux substrats du CYP2E1, du CYP3A4 et de l'ADH avec un $E \leq 0,8$ (3,2–5,4). Dans les cas des substrats du CYP1A2, l'exposition par inhalation pouvait entraîner des FACH atteignant 12,3 pour des $P_b \geq 50$ avec un $E \leq 0,9$. Finalement, la valeur par défaut était souvent dépassée pour l'exposition par ingestion pour des substrats présentant des caractéristiques d'E et de P_b variées. Ce dépassement pouvait atteindre 6,3 et 28,3 pour les substrats du CYP2E1 et du CYP1A2 respectivement, et était également observé à l'occasion chez les nourrissons dans le cas du CYP1A2, avec une valeur maximale de 4,4.

Outre l'identification des cas où la valeur par défaut était dépassée, ces travaux ont mis en lumière les déterminants du FACH. Le volet I a notamment démontré que le FACH basé sur la substance mère variait de manière importante en fonction de la voie d'exposition. Le volet II a quant à lui démontré une dépendance en fonction de la durée (et de l'intensité) de l'exposition. Appliqués au contexte de la détermination de la RfD ou de la RfC, les résultats des deux premiers volets faisaient donc ressortir la nécessité de considérer les conditions à l'équilibre d'une part, séparément pour l'exposition orale et l'exposition par inhalation d'autre part. C'est ce qui a été fait dans le volet III, lequel a notamment mis en évidence que la valeur du FACH dépendait des propriétés physico/biochimiques des substances (E, P_b , ainsi que la voie métabolique). De plus, les FACH obtenus sur la base de la concentration

sanguine en substance mère étaient généralement plus élevés pour l'exposition par inhalation que pour l'exposition systémique en mg/kg-j, et étaient encore plus élevés pour l'exposition par ingestion. Ainsi, la variation adulte/enfant du phénomène de premier passage hépatique, lequel fut clairement mis en évidence expérimentalement pour le TCE et le chloroforme par Weisel et Jo (1996), implique que pour une même dose ingérée par unité de poids corporel, la dose de substance mère atteignant la circulation systémique après son premier passage au foie était significativement plus élevée (jusqu'à 23 fois) chez les jeunes enfants que chez les adultes (tableau 11). Ceci était surtout vrai pour les substances moyennement à fortement métabolisées (c.-à-d. présentant un E variant entre $\approx 0,5$ et $0,99$) et pour presque tous les substrats du CYP1A2 en raison de l'immaturation particulièrement importante de ce système enzymatique chez les jeunes enfants. Ainsi, ne pas considérer le phénomène de premier passage hépatique pouvait causer une sous-estimation importante (par un facteur allant jusqu'à environ 10) des FACH basés sur la concentration sanguine de substances mères.

L'aspect le plus intéressant du volet IV est qu'il a permis de faire le lien entre les concepts scientifiques sous-tendant la variabilité populationnelle et les considérations pratiques chères au gestionnaire de risque. Par exemple, le fait que l'impact de la composition de la population sur les FACH soit apparu marginal lui permet de ne pas se préoccuper de la démographie de la population qu'il couvre. Cet aspect est intéressant quant au potentiel de généralisation, peu importe la population, de résultats pertinents à l'évaluation de la variabilité toxicocinétique populationnelle et issue d'une étude précise. On peut penser aux campagnes de surveillance biologique à grande échelle, comme la campagne NHANES. Le gestionnaire de risque n'aurait pas non plus, selon les résultats obtenus, à se préoccuper du choix du référent pour calculer le FACH, soit l'adulte médian ou l'individu médian d'une population, vraisemblablement parce que la population générale est en majorité constituée d'individus adultes, du moins en Occident. Cependant, le quatrième volet a démontré que les fractions de chaque sous-groupe couvertes par le FACH ne sont pas les mêmes selon l'approche utilisée. Ceci constitue une question fondamentale qu'il importe d'approfondir (Hattis *et al.*, 1999b).

Ainsi, le calcul par l'approche « population entière » génère un facteur, ici toujours $< 3,16$, qui couvre une proportion très importante de la population globale, mais qui pourrait omettre une proportion significative d'un sous-groupe de la population particulièrement sensible du point de vue de la toxicocinétique, mais comprenant peu d'individus. Alors qu'en utilisant l'approche « sous-groupes distincts », qui requiert ultimement la considération du FACH le plus élevé parmi ceux déterminés pour chaque sous-groupe, même le sous-groupe le plus sensible sera protégé adéquatement. En revanche, le gain à l'échelle de la couverture de l'ensemble de la population serait minimal, et ce, malgré une valeur de FACH plus élevée, donc plus prudente. Le volet IV a aussi permis d'apprécier l'importance du choix du centile considéré sur la valeur du FACH, importance qui varie selon la variabilité des mesures de doses internes considérées. Cette variabilité est, rappelons-le, spécifique aux substances. Ainsi, une variation d'environ 25 % sur la valeur du FACH était observée selon le centile considéré pour la C_{sang} du 1,4-dioxane, alors que la variation correspondante pour le benzène était de moins de 10%. À l'occasion, un tel écart peut être significatif du point de vue normatif lorsqu'il génère des FACH se situant de part et d'autre de la valeur par défaut

de 3,16. Ainsi donc, pour une situation donnée, la recherche de l'équilibre entre la nécessité de protéger un sous-groupe identifié comme sensible d'une part, et la prise en compte de la fraction de la population générale que ce sous-groupe représente, d'autre part, orientera le choix de l'approche et du centile à retenir par le gestionnaire de risque.

Cette dernière question met en lumière une limite importante associée à la présente étude, soit la détermination des bornes d'âges définissant les divers sous-groupes considérés. Ces bornes ont un impact direct sur les résultats obtenus. Ainsi, si l'on avait défini les nouveau-nés comme étant âgés de 90 jours ou moins plutôt que de 30 jours ou moins, cela aurait potentiellement entraîné la détermination de distributions fort différentes pour définir le poids corporel bien sûr, mais surtout les divers contenus hépatiques en enzymes de biotransformation considérées. En effet, le développement de ces enzymes peut être rapide dans les premiers mois de vie, et il varie d'une enzyme à l'autre (Valcke et Krishnan, 2009). Donc, considérer plus d'individus plus âgés au sein des nouveau-nés, et moins d'individus plus jeunes au sein des nourrissons aurait eu pour effet potentiel de diminuer la sensibilité découlant de l'immaturation de ces enzymes de ces deux sous-groupes. Ceci aurait vraisemblablement généré des FACH déterminés à partir de la mesure de substances mères plus faibles que ceux ayant été calculés, les faisant possiblement passer dans certains cas de plus grands à plus petits que 3,16.

Comme autre limite, on peut relever le fait que l'impact du polymorphisme des enzymes hépatiques sur la variabilité toxicocinétique populationnelle n'a pas été évalué. En effet les substances étudiées sont des substrats du CYP2E1 pour lequel le polymorphisme ne contribue que peu à la variabilité de l'expression de l'enzyme à l'échelle populationnelle (Neafsey *et al.*, 2009). Par contre, l'impact du polymorphisme à l'échelle populationnelle a été bien documenté pour la glutathione-S-transférase (GST), une enzyme qui métabolise certains contaminants environnementaux comme le dichlorométhane et l'acide dichloroacétique (Blackburn *et al.*, 2000; El-Masri *et al.*, 1999; Jonsson et Johanson, 2001). L'analyse de cette question aurait cependant requis la définition d'un sous-groupe populationnel supplémentaire. Combiné aux limites d'âge, ceci aurait généré des groupes au nombre très restreint d'individus, ce qui aurait rendu difficile, voire impossible, l'analyse des résultats, en raison d'une représentativité très réduite. Notons de plus que le polymorphisme de la GST peut en fait, et dépendamment de l'entité causant l'effet toxique non cancérigène (substance mère ou métabolite), occasionner une diminution de la sensibilité des individus touchés (Jonsson et Johanson, 2001; Blackburn *et al.*, 2000). La prise en compte de tels individus apparaissait donc moins pertinente.

La variabilité populationnelle du contenu hépatique en enzymes de biotransformation et en protéines microsomaux constitue une autre source d'incertitude qu'il importe de relever. En effet, la méthodologie suivie implique l'ajustement de la clairance intrinsèque en fonction de ces variables. Les données sur ce contenu sont basées sur un nombre relativement restreint d'individus analysés (Lipscomb et Poet, 2008; Johnsrud *et al.*, 2003; Lipscomb *et al.*, 2003; Sonnier et Cresteil, 1998; Lacroix *et al.*, 1997; Shimada *et al.*, 1994). La représentativité de ceux-ci pour l'ensemble de la population est donc incertaine. Également, malgré que les CYP puissent être retrouvés ailleurs que dans le foie (Ronis *et al.*, 1996), il a été considéré tout au long de cette étude que le métabolisme n'avait lieu dans aucun autre organe, à l'exception des reins dans le cas du chloroforme et du PERC (Corley *et al.*, 1990; Gearhart

et al., 1993). Cette omission n'aurait toutefois pas d'impact important sur les résultats de modélisations toxicocinétiques (Yoon *et al.*, 2007). Évidemment, tout exercice de modélisation TCBP impose de faire des choix dans les paramètres physiologiques retenus afin d'obtenir un juste équilibre entre robustesse et complexité du modèle, et de composer avec les limites découlant d'une disponibilité réduite de données sur un paramètre que l'on suspecte comme étant déterminant. Ces limites sont inhérentes à toute approche de modélisation.

Cette étude a permis de mettre en lumière les déterminants de la sensibilité toxicocinétique identifiés, ce qui permet d'expliquer l'ampleur du FACH pour chaque sous-groupe, à considérations données. Ainsi, les FACH les plus élevés basés sur la substance mère étaient obtenus chez de jeunes enfants en raison de leurs taux de contact plus élevés par unité de poids corporel et de leur clairance hépatique diminuée comparée à celle de l'adulte. Pour l'inhalation et l'exposition systémique, ces FACH étaient également plus élevés lorsque l'E était tel que la clairance hépatique était enzyme-dépendante et contribuait à une part importante de la clairance totale. Pour l'ingestion c'était le cas lorsque la valeur d'E, et donc l'effet de premier passage hépatique, était élevée. Tout autre paramètre étant égal, le FACH chez les nouveau-nés croissait avec le P_b en raison de l'incapacité qui en résulte pour les jeunes enfants de « profiter » de leur ventilation alvéolaire, plus élevée par unité de poids corporel que les adultes (Valcke et Krishnan, 2009), pour baisser leurs niveaux sanguins de substance mère. En ce qui a trait aux FACH basés sur la production de métabolites, les plus élevés étaient observés chez le sous-groupe présentant à la fois une dose interne de substance mère élevée et une capacité métabolique suffisamment importante pour transformer efficacement cette substance mère en métabolites. Ces conditions étaient le plus souvent observées chez la femme enceinte, mais aussi à l'occasion chez les enfants plus âgés et les aînés. Même les nouveau-nés ont été, en une seule occasion toutefois, déterminés comme plus sensibles sur la base du TMET, soit quand leur taux de contact était tellement plus élevé par rapport à l'adulte que cela générerait une dose interne suffisamment importante pour que la quantité totale de métabolites produits soit aussi très importante, et ce en dépit d'une capacité métabolique réduite. Par exemple, le taux de contact par unité de poids corporel chez les nouveau-nés est le plus élevé si on considère le contact cutané. Ceci explique que des FACH les plus élevés basés sur le TMET aient été observés chez ceux-ci dans le volet I pour le contact cutané. Toutefois, les FACH déterminés à partir des distributions statistiques des mesures de métabolites n'ont jamais dépassé la valeur de 3,16.

Cette différence marquée en fonction de l'entité toxique considérée s'explique fondamentalement par l'effet opposé du métabolisme sur la sensibilité toxicocinétique associée à chaque mesure de la dose interne. En effet, un métabolisme faible favorise des concentrations élevées de substance mère dans le sang, mais peu de formation de métabolites; inversement, un métabolisme élevé favorise l'abaissement des niveaux sanguins de substance mère pouvant être métabolisée. Pour les cas où ce sont les métabolites qui constituent l'entité toxique générant l'effet sur lequel on peut s'appuyer lors de la détermination des valeurs toxicologiques de référence (ex. : Clewell et Andersen, 2004), ce constat est rassurant, car il confirme le caractère protecteur du facteur par défaut appliqué à ce jour. Ainsi, pour une substance donnée, les résultats obtenus dans cette étude doivent être examinés à la lumière des recommandations de l'IPCS (2005) quant à la

nécessité de prendre en considération le mode d'action des substances dans la détermination des facteurs d'ajustement spécifiques aux substances. Mais au-delà de l'aspect strictement réglementaire, cette étude apporte une contribution de nature plus fondamentale à l'étude de la physiologie humaine : elle a permis de caractériser « la variabilité de la variabilité » toxicocinétique selon les hypothèses étudiées.

Les travaux décrits ont été réalisés dans le contexte de l'évaluation du risque toxicologique non cancérogène. Toutefois, la tendance actuelle est à l'unification des approches pour l'évaluation des risques pour les substances cancérogènes et non cancérogènes, notamment par l'approche des marges d'exposition (U.S. EPA, 2005b; Clewell et Andersen, 2004). La détermination de FACH telle qu'illustrée pourrait s'avérer pertinente dans ce contexte afin de déterminer la contribution à cette marge dont il faut tenir compte pour englober la variabilité toxicocinétique populationnelle. Des recherches supplémentaires devraient porter sur les déterminants du FACH en fonction de la cinétique des métabolites sous diverses formes (stables, réactifs). L'impact de la variabilité interindividuelle du contenu en protéines plasmatique sur la valeur du FACH constituerait également une avenue de recherche intéressante. Enfin, l'ampleur de la variabilité interindividuelle des doses internes lors d'expositions à des mélanges, avec ses implications sur la détermination du FACH, devrait être étudiée puisque l'élaboration des VTR ne tient pas compte de telles expositions, qui sont la règle plus que l'exception pour les contaminants environnementaux.

En conclusion, ces travaux ont contribué à l'avancement des connaissances dans le domaine de la variabilité toxicocinétique populationnelle. En effet, pour la première fois, le FACH a été caractérisé de manière systématique. Cette caractérisation a fait ressortir l'importance de prendre en compte à la fois les conditions d'exposition, les propriétés physico/biochimiques et l'entité toxique des substances, les sous-groupes concernés et la fraction de la population qu'on vise à couvrir, lors de la détermination du FACH. Cette caractérisation a aussi fait ressortir les déterminants physiologiques de la sensibilité du point de vue de la toxicocinétique, ce qui a permis de mettre en évidence et d'expliquer les cas où les FACH dépassaient la valeur de 3,16. La portée de cette étude concerne les activités des autorités de santé publique en ce qui a trait au domaine de l'analyse du risque toxicologique. En effet, elle contribue à diminuer les incertitudes relatives à la variabilité toxicocinétique interindividuelle et au facteur devant être appliqué pour en tenir compte. Ceci permet d'améliorer la caractérisation des sous-groupes de la population les plus sensibles à considérations données. Ainsi, les résultats obtenus peuvent autant être interprétés dans la perspective de l'évaluation de l'adéquation de la valeur par défaut de 3,16 pour protéger les individus sensibles de la population, que dans celle du remplacement de cette valeur par des facteurs « basés sur la science » comme le suggère l'IPCS (2005).

RÉFÉRENCES

- Abraham, K., Mielke, H., Huisinga, W. et Gundert-Remy, U. (2005a). Elevated internal exposure of children in simulated acute inhalation of volatile organic compounds: effects of concentration and duration. *Archives of toxicology*, 79(2), 63-73.
- Abraham, K., Mielke, H., Huisinga, W. et Gundert-Remy, U. (2005b). Internal exposure of children by simulated acute inhalation of volatile organic compounds: the influence of chemical properties on the child/adult concentration ratio. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 96(3), 242-243.
- Alcorn, J. et McNamara, P. J. (2002). Ontogeny of Hepatic and Renal Systemic Clearance Pathways in Infants Part I. *Clinical pharmacokinetics*, 41(12), 959-998.
- Alcorn, J. et McNamara, P. J. (2003). Pharmacokinetics in the newborn. *Advanced drug delivery reviews*, 55(5), 667-686.
- Arms, A. D. et Travis, C. C. (1988). Reference physiological parameters in pharmacokinetic modeling. US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment. EPA/600/6-88/004. Washington D.C.
- Beaudouin, R., Micallef, S. et Brochot, 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(1), 103-116.
- Beck, B. D., Mattuck, R. L. et Bowers, T. S. (2002). Adult: Child Differences in the Intraspecies Uncertainty Factor: A Case Study Using Lead. *Human and Ecological Risk Assessment*, 8(4), 877-884.
- Benignus, V. A., Boyes, W. K. et Bushnell, P. J. (1998). A dosimetric analysis of behavioral effects of acute toluene exposure in rats and humans. *Toxicological sciences*, 43(2), 186-195.
- Benignus, V. A., Bushnell, P. J., Boyes, W. K., Eklund, C. et Kenyon, E. M. (2009). Neurobehavioral effects of acute exposure to four solvents: meta-analyses. *Toxicological sciences*, 109(2), 296-305.
- Blackburn, A. C., Tzeng, H. F., Anders, M. W. et Board, P. G. (2000). Discovery of a functional polymorphism in human glutathione transferase zeta by expressed sequence tag database analysis. *Pharmacogenetics and Genomics*, 10(1), 49-57.
- Bois, F. Y., Jackson, E. T., Pekari, K. et Smith, M. T. (1996). Population toxicokinetics of benzene. *Environmental health perspectives*, 104(Suppl 6), 1405-1411.
- Boyes, W. K., Bushnell, P. J., Crofton, K. M., Evans, M. et Simmons, J. E. (2000). Neurotoxic and pharmacokinetic responses to trichloroethylene as a function of exposure scenario. *Environmental health perspectives*, 108(Suppl 2), 317-322.
- Calabrese, E. J. (1985). Uncertainty factors and interindividual variation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 5(2), 190-196.

- Chiu, W. A. et White, P. (2006). Steady-state solutions to PBPK models and their applications to risk assessment I: Route-to-route extrapolation of volatile chemicals. *Risk Analysis*, 26(3), 769-780.
- Clewell, H. J. et Andersen, M. E. (1996). Use of physiologically based pharmacokinetic modeling to investigate individual versus population risk. *Toxicology*, 111(1), 315-329.
- Clewell, H. J. et Andersen, M. E. (2004). Applying mode-of-action and pharmacokinetic considerations in contemporary cancer risk assessments: an example with trichloroethylene. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 34(5), 385-445.
- Clewell, H. J., Gearhart, J. M., Gentry, P. R., Covington, T. R., VanLandingham, C. B., Crump, K. S. et Shipp, A. M. (1999). Evaluation of the uncertainty in an oral reference dose for methylmercury due to interindividual variability in pharmacokinetics. *Risk analysis*, 19(4), 547-558.
- Clewell, H. J., Gentry, P. R., Covington, T. R., Sarangapani, R. et Teeguarden, J. G. (2004). Evaluation of the potential impact of age-and gender-specific pharmacokinetic differences on tissue dosimetry. *Toxicological Sciences*, 79(2), 381-393.
- Clewell, H. J., Teeguarden, J., McDonald, T., Sarangapani, R., Lawrence, G., Covington, T., Gentry, R. et Shipp, A. (2002). Review and evaluation of the potential impact of age-and gender-specific pharmacokinetic differences on tissue dosimetry. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 32(5), 329-389.
- Corley, R. A., Mendrala, A. L., Smith, F. A., Staats, D. A., Gargas, M. L., Conolly, R. B., Andersen, M. E. et Reitz, R. H. (1990). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform. *Toxicology and applied pharmacology*, 103(3), 512-527.
- Cresteil, T. (1998). Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Additives & Contaminants*, 15(Suppl 1), 45-51.
- Csanády, G. A. et Filser, J. G. (2001). The relevance of physical activity for the kinetics of inhaled gaseous substances. *Archives of toxicology*, 74(11), 663-672.
- Davis, R., Dourson, M., Meek, B., Miller, M., Murray, J., Naumann, B. et Ohanian, E. (2002). A National and International Debate on Default Uncertainty Factors vs. Data-Derived Uncertainty Factors. *Human and Ecological Risk Assessment*, 8(4), 895-911.
- Dawling, S. et Crome, P. (1989). Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. *Clinical pharmacokinetics*, 17(4), 236-263.
- DeWoskin, R. S. et Thompson, C. M. (2008). Renal clearance parameters for PBPK model analysis of early lifestage differences in the disposition of environmental toxicants. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 51(1), 66-86.
- DeWoskin, R. S., Lipscomb, J. C., Thompson, C., Chiu, W.A., Schlosser, P. M., Smallwood, C., Swartout, J., Teuschler, L. K. et Marcus, A. (2007). Pharmacokinetic /Physiologically Based Pharmacokinetic Models in Integrated Risk Information System. Dans J. C. Lipscomb,

E. Ohanian, E. (dir.), *Toxicokinetics and Risk Assessment* (p. 301-348), Informa Healthcare, New York NY.

Dorne, J. L. C. M., Walton, K. et Renwick, A. G. (2005). Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review. *Food and chemical toxicology*, 43(2), 203-216.

Dourson, M., Charnley, G. et Scheuplein, R. (2002). Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity: II. Risk and regulation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 35(3), 448-467.

Dourson, M. L., Felter, S. P. et Robinson, D. (1996). Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24(2), 108-120.

Dourson, M. L. et Stara, J. F. (1983). Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 3(3), 224-238.

El-Masri, H. A., Bell, D. A. et Portier, C. J. (1999). Effects of glutathione transferase theta polymorphism on the risk estimates of dichloromethane to humans. *Toxicology and applied pharmacology*, 158(3), 221-230.

Faustman, E. M. et Ribeiro, P. L. (1990). Pharmacokinetic considerations in developmental toxicity. Dans R. D. Hood, *Developmental toxicology: risk assessment and the future* (p. 109-136), Van Nostrand Reinhold, New York NY.

Gearhart, J. M., Mahle, D. A., Greene, R. J., Seckel, C. S., Flemming, C. D., Fisher, J. W. et Clewell, H. J. (1993). Variability of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model parameters and their effects on PBPK model predictions in a risk assessment for perchloroethylene (PCE). *Toxicology letters*, 68(1), 131-144.

Gentry, P. R. et Clewell, H. J. (2007). Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Evaluate Implications of Human Variability. Dans J. C. Lipscomb, E. Ohanian (dir.), *Toxicokinetics and Risk Assessment* (p. 211-229), Informa Healthcare, New York NY.

Gentry, P. R., Covington, T. R. et Clewell, H. J. (2003). Evaluation of the potential impact of pharmacokinetic differences on tissue dosimetry in offspring during pregnancy and lactation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 38(1), 1-16.

Gibaldi, M., Perrier, D. 1982. *Pharmacokinetics*. Marcel Dekker Inc, New York, NY.

Ginsberg, G., Hattis, D., Russ, A. et Sonawane, B. (2004). Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of caffeine and theophylline in neonates and adults: implications for assessing children's risks from environmental agents. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 67(4), 297-329.

Ginsberg, G., Hattis, D., Sonawane, B., Russ, A., Banati, P., Kozlak, M., Smolenski, S. et Goble, R. (2002b). Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicological Sciences*, 66(2), 185-200.

- Ginsberg, G. L., Perkovich Foos, B. et Firestone, M. P. (2005). Review and analysis of inhalation dosimetry methods for application to children's risk assessment. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 68(8), 573-615.
- Ginsberg, G., Smolenski, S., Hattis, D. et Sonawane, B. (2002a). Population distribution of aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphism: implications for risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 36(3), 297-309.
- Groen, K., Horan, M. A., Roberts, N. A., Gulati, R. S., Miljkovic, B., Jansen, E. J., Paramsothy, V., Breimer, D. D. et van Bezooijen, C. F. (1993). The relationship between phenazone (antipyrine) metabolite formation and theophylline metabolism in healthy and frail elderly women. *Clinical pharmacokinetics*, 25(2), 136-144.
- Haber, L. (2007). Overview of approach to noncancer risk assessment. Dans J. C. Lipscomb, E. Ohanian (dir.), *Toxicokinetics and Risk Assessment* (p. 1-25), Informa Healthcare, New York NY.
- Haber, L., Gentry, R., Adamou, T. et Krishnan, K. (2008). A framework to evaluate child-adult differences in inhalation dosimetry of gases: Application to selected systemically-acting volatile organic compounds. Résumé no. 51 dans: *The Toxicologist CD – An official Journal of the Society of Toxicology*,. 102(1).
- Haddad, S., Restieri, C. et Krishnan, K. (2001). Characterization of age-related changes in body weight and organ weights from birth to adolescence in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 64(6), 453-464.
- Haddad, S., Tardif, G. C. et Tardif, R. (2006). Development of physiologically based toxicokinetic models for improving the human indoor exposure assessment to water contaminants: trichloroethylene and trihalomethanes. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 69(23), 2095-2136.
- Hakkola, J., Tanaka, E. et Pelkonen, O. (1998). Developmental expression of cytochrome P450 enzymes in human liver. *Pharmacology & toxicology*, 82(5), 209-217.
- Hattis, D., Banati, P. et Goble, R. (1999b). Distributions of individual susceptibility among humans for toxic effects: How much protection does the traditional tenfold factor provide for what fraction of which kinds of chemicals and effects?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 895(1), 286-316.
- Hattis, D., Banati, J. P., Goble, R. et Burmaster, D. E. (1999a). Human interindividual variability in parameters related to health risks. *Risk Analysis*, 19(4), 711-726.
- Hattis, D., Erdreich, L. et Ballew, M. (1987). Human variability in susceptibility to toxic chemicals—a preliminary analysis of pharmacokinetic data from normal volunteers. *Risk Analysis*, 7(4), 415-426.
- Hattis, D., Ginsberg, G., Sonawane, B., Smolenski, S., Russ, A., Kozlak, M., Goble, R. 2001. Differences in pharmacokinetics between children and adults--II. Children's variability in drug elimination half-lives and in some parameters needed for physiologically-based pharmacokinetic modeling. *Risk Analysis*. 23, 117-142.

- ICRP (International Commission on Radioprotection). (2002). Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals. ICRP Publication 89. *Ann ICRP*. 32, 5-265.
- IPCS (International Programme on Chemical Safety). (1994). *Environmental Health Criteria 170: Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits*. WHO/IPCS. Geneva, Switzerland.
- IPCS. (2005). *Chemical-Specific Adjustment Factors (CSAFs) for Interspecies differences and human variability: Guidance Document for the Use of Data in Dose/Concentration-Response Assessment*. WHO/IPCS/01.4, 1-96. Geneva, Switzerland.
- IPCS. (2006). *Environmental Health Criteria 237: Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals*. WHO/IPCS. 2006. Geneva, Switzerland.
- Jacqz-Aigrain, E. (2001). Pharmacologie du développement. Dans E. Saliba, S. Hamamah, F. Gold, M. Benhamed (dir.), *Médecine et biologie du développement, du gène au nouveau-né* (p. 399-410), Masson, Paris.
- Jonsson, F. et Johanson, G. (2002). Physiologically based modeling of the inhalation kinetics of styrene in humans using a Bayesian population approach. *Toxicology and applied pharmacology*, 179(1), 35-49.
- Johnsrud, E. K., Koukouritaki, S. B., Divakaran, K., Brunengraber, L. L., Hines, R. N. et McCarver, D. G. (2003). Human hepatic CYP2E1 expression during development. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307(1), 402-407.
- Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S. et Kauffman, R. E. (2003). Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*, 349(12), 1157-1167.
- Krauer, B., Krauer, F. et Hytten, F. E. (1980). Drug disposition and pharmacokinetics in the maternal-placental-fetal unit. *Pharmacology & therapeutics*, 10(2), 301-328.
- Krishnan, K., Andersen, M. E. (2008). Physiologically based pharmacokinetic and toxicokinetic models. Dans A. W. Hayes (Ed.) *Principles and Methods of Toxicology* (p. 231-292), CRC Press, Boca Raton FL.
- Lacroix, D., Sonnier, M., Moncion, A., Cheron, G. et Cresteil, T. (1997). Expression of CYP3A in the human liver—evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *European Journal of Biochemistry*, 247(2), 625-634.
- Liao, K. H., Tan, Y. M. et Clewell, H. J. III. (2007). Development of a screening approach to interpret human biomonitoring data on volatile organic compounds: reverse dosimetry on biomonitoring data for trichloroethylene. *Risk Analysis*, 27(5), 1223-1236.
- Lipscomb, J. C. et Poet, T. S. (2008). In vitro measurements of metabolism for application in pharmacokinetic modeling. *Pharmacology & therapeutics*, 118(1), 82-103.

- Lipscomb, J. C., Meek, M. E., Krishnan, K., Kedderis, G. L., Clewell, H. et Haber, L. (2004). Incorporation of pharmacokinetic and pharmacodynamic data into risk assessments. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 14(3), 145-158.
- Lu, Y., Rieth, S., Lohitnavy, M., Dennison, J., El-Masri, H., Barton, H. A., Bruckner J. et Yang, R. S. (2008). Application of PBPK modeling in support of the derivation of toxicity reference values for 1, 1, 1-trichloroethane. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 50(2), 249-260.
- Mattison, D. R. (1990). Fetal pharmacokinetic and physiological models. Dans R. D. Hood (dir.), *Developmental toxicology: risk assessment and the future* (p. 137-154), Van Nostrand Reinhold, New York NY.
- Mattison, D. R., Blann, E. et Malek, A. (1991). Physiological alterations during pregnancy: impact on toxicokinetics. *Fundamental and applied toxicology*, 16(2), 215-218.
- Mielke, H., Gundert, A., Abraham, K. et Gundert-Remy, U. (2005). Acute inhalative exposure assessment: Derivation of guideline levels with special regard to sensitive subpopulations and time scaling. *Toxicology*, 214(3), 256-267.
- Mielke, H. et Gundert-Remy, U. (2009). Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *Toxicology letters*, 190(1), 32-40.
- Mörk, A. K. et Johanson, G. (2010). Chemical-specific adjustment factors for intraspecies variability of acetone toxicokinetics using a probabilistic approach. *Toxicological sciences*, 116(1), 336-348.
- Naumann, B. D., Dolan, D. G. et Sargent, E. V. (2004). Rationale for the Chemical-Specific Adjustment Factors Used to Derive an Occupational Exposure Limit for Timolol Maleate. *Human and Ecological Risk Assessment*, 10(1), 99-111.
- Naumann, B. D., Silverman, K. C., Dixit, R., Faria, E. C. et Sargent, E. V. (2001). Case studies of categorical data-derived adjustment factors. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 7(1), 61-105.
- Neafsey, P., Ginsberg, G., Hattis, D., Johns, D. O., Guyton, K. Z. et Sonawane, B. (2009). Genetic polymorphism in CYP2E1: population distribution of CYP2E1 activity. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 12(5-6), 362-388.
- Nelson WE. (1991). *Textbook of Pediatrics*. WB Saunders Company.
- Nong, A. et Krishnan, K. (2007). Estimation of interindividual pharmacokinetic variability factor for inhaled volatile organic chemicals using a probability-bounds approach. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 48(1), 93-101.
- Nong, A., McCarver, D. G., Hines, R. N. et Krishnan, K. (2006). Modeling interchild differences in pharmacokinetics on the basis of subject-specific data on physiology and hepatic CYP2E1 levels: a case study with toluene. *Toxicology and applied pharmacology*, 214(1), 78-87.

- NRC (National Research Council). (1983). *Risk Assessment in the federal government: managing the process*. National Academy Press, Washington DC., 192 p.
- NRC (National Research Council). (2001). *Standard operating procedures for developing Acute Exposure Guideline Levels for hazardous chemicals*. National Research Council. National Academy Press. Washington DC.
- Pelekis, M., Gephart, L. A. et Lerman, S. E. (2001). Physiological-model-based derivation of the adult and child pharmacokinetic intraspecies uncertainty factors for volatile organic compounds. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 33(1), 12-20.
- Pelekis, M., Krewski, D. et Krishnan, K. (1997). Physiologically based algebraic for predicting steady-state toxicokinetics of inhaled vapors. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 7(3), 205-226.
- Pelekis, M., Nicolich, M. J. et Gauthier, J. S. (2003). Probabilistic framework for the estimation of the adult and child toxicokinetic intraspecies uncertainty factors. *Risk Analysis*, 23(6), 1239-1255.
- Price, K., Haddad, S. et Krishnan, K. (2003a). Physiological modeling of age-specific changes in the pharmacokinetics of organic chemicals in children. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 66(5), 417-433.
- Price, P. S., Conolly, R. B., Chaisson, C. F., Gross, E. A., Young, J. S., Mathis, E. T. et Tedder, D. R. (2003b). Modeling interindividual variation in physiological factors used in PBPK models of humans. *Critical reviews in toxicology*, 33(5), 469-503.
- Price, P. S., Keenan, R. E. et Schwab, B. (1999). Defining the interindividual (intraspecies) uncertainty factor. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 5(5), 1023-1033.
- Ramsey, J. C. et Andersen, M. E. (1984). A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicology and applied pharmacology*, 73(1), 159-175.
- Reitz, R. H., McCroskey, P. S., Park, C. N., Andersen, M. E. et Gargas, M. L. (1990). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for risk assessment with 1,4-dioxane. *Toxicology and applied pharmacology*, 105(1), 37-54.
- Renwick, A. G. (1993). Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. *Food Additives & Contaminants*, 10(3), 275-305.
- Renwick, A. G. (1998). Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. *Food Additives & Contaminants*, 15(S1), 17-35.
- Renwick, A. G., Dorne, J. L. et Walton, K. (2000). An analysis of the need for an additional uncertainty factor for infants and children. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 31(3), 286-296.

Renwick, A. G. et Lazarus, N. R. (1998). Human variability and noncancer risk assessment—an analysis of the default uncertainty factor. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 27(1), 3-20.

Ritter, L., Totman, C., Krishnan, K., Carrier, R., Vézina, A. et Morisset, V. (2007). Deriving uncertainty factors for threshold chemical contaminants in drinking water. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 10(7), 527-557.

Ronis, M. J. J., Lindros, K. O. et Ingelman-Sundberg, M. (1996). The CYP2E family. Dans C. Ioannides (dir.), *Cytochrome P450 Metabolic and Toxicological Aspects* (p. 211-240), CRC Press, Boca Raton FL.

Santé Canada. (2004). *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada: Documentation à l'appui — Le trichloroéthylène*. Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

Santé Canada. (2006). *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique – Les trihalométhanes*. Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

Sarangapani, R., Gentry, P. R., Covington, T. R., Teeguarden, J. G. et Clewell Iii, H. J. (2003). Evaluation of the potential impact of age-and gender-specific lung morphology and ventilation rate on the dosimetry of vapors. *Inhalation toxicology*, 15(10), 987-1016.

Shimada, T., Yamazaki, H., Mimura, M., Inui, Y. et Guengerich, F. P. (1994). Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *Journal of Phar*

Silverman, K. C., Naumann, B. D., Holder, D. J., Dixit, R., Faria, E. C., Sargent, E. V. et Gallo, M. A. (1999). Establishing data-derived adjustment factors from published pharmaceutical clinical trial data. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 5(5), 1059-1089.

Skowronski, G. A. et Abdel-Rahman, M. S. (2001). Relevance of the 10x Uncertainty Factor to the Risk Assessment of Drugs used by Children and Geriatrics. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 7(1), 139-152.

Sonnier, M. et Cresteil, T. (1998). Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *European Journal of Biochemistry*, 251(3), 893-898.

Statistiques Canada. 2010. Estimations de la population selon le sexe et le groupe d'âge au 1^{er} juillet 2010, Canada. <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/100929/t100929b4-fra.htm>.

Stern AH, Clewell H J, Swartout J. 2002. An objective uncertainty factor adjustment for methylmercury pharmacokinetic variability. *Human and Ecological Risk Assessment*, 8(4), 885-894.

- Stern, A. H. (1997). Estimation of the interindividual variability in the one-compartment pharmacokinetic model for methylmercury: implications for the derivation of a reference dose. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25(3), 277-288. Cité dans Stern *et al.* (2002).
- Suh, D. H. et Abdel-Rahman, M. S. (2002). Evaluating the 10X Uncertainty Factor for Children and Elderly with Data-Derived Values for Neuromuscular Blocking Agents. *Human and Ecological Risk Assessment*, 8(4), 841-858.
- Swartout, J. et Rice, G. (2000). Uncertainty analysis of the estimated ingestion rates used to derive the methylmercury reference dose. *Drug and chemical toxicology*, 23(1), 293-306. Cité dans Stern *et al.* (2002).
- Tan, Y. M., Liao, K. H. et Clewell, H. J. III. (2006). Reverse dosimetry: interpreting trihalomethanes biomonitoring data using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 17(7), 591-603.
- Taniguchi, H., Oguro, A., Koyama, H., Masuyama, M. et Takahashi, T. (1996). Analysis of models for quantification of arterial and portal blood flow in the human liver using PET. *Journal of computer assisted tomography*, 20(1), 135-144.
- Thomas, R. S., Bigelow, P. L., Keefe, T. J. et Yang, R. S. (1996). Variability in biological exposure indices using physiologically based pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 57(1), 23-32.
- U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). (1997a). *Exposure factors handbook*. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development National Center for Environmental Assessment, Washington DC.
- U.S. EPA. (1997b). *Guideline principles for Monte Carlo Analysis*. Risk Assessment forum, document no. EPA/630/R-97/001. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC.
- U.S. EPA. (2000). *Interim Acute Exposure Guidelines (AEGLs) - 1,1,1-Trichloroethane*. U.S. Environmental Protection Agency. Washington DC.
- U.S. EPA. (2001). *Risk Assessment Guidance for Superfund: Volume III - Part A, Process for Conducting Probabilistic Risk Assessment*. EPA 540-R-02-002. Washington, DC, Office of Emergency and Remedial Response.
- U.S. EPA. (2002). *A review of the reference dose and reference concentration process*. U.S. Environmental Protection Agency. Risk Assessment Forum. EPA/630/P-02/00F. Washington DC.
- U.S. EPA. (2005a). *Interim Acute Exposure Guidelines (AEGLs) - 1,4-dioxane*. U.S. Environmental Protection Agency. Washington DC.
- U.S. EPA. (2005b). *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*. EPA/630/P-03/001F. Washington DC, U.S. Environmental Protection Agency.
- U.S. EPA. (2008). *Interim Acute Exposure Guidelines (AEGLs) - Styrene*. U.S. Environmental Protection Agency. Washington DC.

U.S. EPA. (2009). *Interim Acute Exposure Guidelines (AEGLs) - Benzene*. U.S. Environmental Protection Agency. Washington DC

Valcke, M. et Krishnan, K. (2009). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in the Risk assessment of Developmental Toxicants. Dans D. K. Hansen, B. D. Abbott (dir.), *Developmental Toxicology* (p. 243-274). Informa Health Care, New York, NY.

Valcke, M. et Krishnan, K. (2013). Assessing the impact of child/adult differences in hepatic first-pass effect on the human kinetic adjustment factor for ingested toxicants. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 65(1), 126-34. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.11.006>

Ventura, S. J., Abma, J. C., Mosher, W. D., Henshaw, S. K. 2008. Estimated pregnancy rates by outcome for the United States, 1990-2004. *National Vital Statistics Report*. US Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics 56(15), 1-25

Walker, K., Hattis, D., Russ, A., Sonawane, B. et Ginsberg, G. (2007). Approaches to acrylamide physiologically based toxicokinetic modeling for exploring child–adult dosimetry differences. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 70(24), 2033-2055.

Weisel, C. P. et Jo, W. K. (1996). Ingestion, inhalation, and dermal exposures to chloroform and trichloroethene from tap water. *Environmental Health Perspectives*, 104(1), 48-51.

WHO. (World health Organisation). (2005). *1,4-Dioxane in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality*. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/05.08/120).

Yoon, M., Madden, M. C. et Barton, H. A. (2007). Extrahepatic metabolism by CYP2E1 in PBPK modeling of lipophilic volatile organic chemicals: impacts on metabolic parameter estimation and prediction of dose metrics. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 70(18), 1527-1541.

ANNEXE

RÉFÉRENCE DES ARTICLES PUBLIÉS ISSUS DE LA THÈSE DE DOCTORAT ORIGINALE

RÉFÉRENCE DES ARTICLES PUBLIÉS ISSUS DE LA THÈSE DE DOCTORAT ORIGINALE

- 1- Valcke, M. et Krishnan, K. (2013). Assessing the impact of child/adult differences in hepatic first-pass effect on the human kinetic adjustment factor for ingested toxicants. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 65, 126-34. doi: 10.1016/j.yrtph. 2012.11.006.
- 2- Valcke, M., Nong, A. et Krishnan, K. (2012). Modeling the human kinetic adjustment factor for inhaled volatile organic chemicals: whole population approach vs distinct subpopulation approach. *Journal of Toxicology*. doi:10.1155/2012/404329.
- 3- Valcke, M. et Krishnan, K. (2011a). Evaluation of the impact of the exposure route on the human kinetic adjustment factor. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 59, 258-69. doi:10.1016/j.yrtph.2010.10.008
- 4- Valcke, M. et Krishnan, K. (2011b). An assessment of the impact of physico-chemical and biochemical characteristics on the human kinetic adjustment factor for systemic toxicants. *Toxicology*, 246, 36-47. doi:10.1016/j.tox.2011.05.003
- 5- Valcke, M. et Krishnan, K. (2011c). Assessing the impact of the duration and intensity of inhalation exposure on the magnitude of the variability of internal dose metrics in children and adults. *Inhalation Toxicology*, 23, 863-77.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

