

RENCONTRE SCIENTIFIQUE

Perturbateurs endocriniens : les nouveaux défis de la recherche

Jeudi 13 juin 2024

Maison de la RATP - Paris 12

PRECEPT

Développement d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique pour évaluer l'exposition aux dérivés chlorés du Bisphénol A (ClxBPA)

Nicolas Venisse,

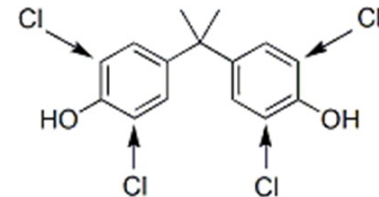
CIC Inserm 1402, CHU Poitiers

EBI UMR CNRS 7267, Université de Poitiers

Sami Haddad, Université de Montréal

Dérivés chlorés du bisphénol A

Cl_x-BPA



Cl_x-BPA formés par **réaction du chlore avec BPA** = ClBPA, Cl₂BPA, Cl₃BPA, Cl₄BPA = sous-produits de chloration de l'eau

Détectés dans divers **milieux aquatiques** : eaux usées, stations de traitement d'eau, canalisations de distribution d'eau potable et eau du robinet

Detection and quantification rates for analytes in tap water in women's homes (n = 21). Measured concentrations of target compounds in water samples of each participant are reported in [Table 5](#).

	BPA (1)	ClBPA (2)	Cl ₂ BPA (3)	Cl ₃ BPA (4)	Cl ₄ PA (5)
Detected (%)	90.48	85.71	66.67	76.19	61.90
Quantified (%)	90.48	23.81	9.52	9.52	33.33

Doumas M et al, Chemosphere 2018

Perturbateurs endocriniens suspectés : agoniste ER α , Er β et PPAR- γ

Epidémiologiquement : liens exposition Cl_xBPA avec **diabète, obésité** et **IDM**

Hu C, EST 2019 ; Andra SS, J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng 2015

Rationnel

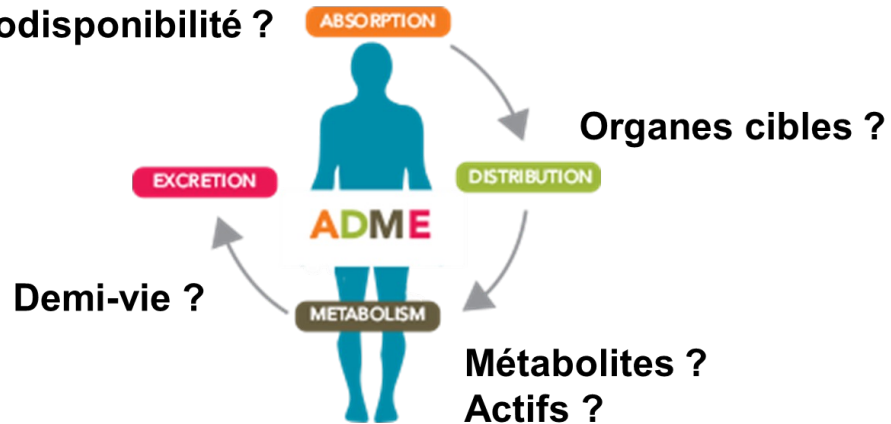
DéTECTÉS CHEZ HUMAIN : sang, urine, lait maternel, tissu adipeux, cheveux, ...

Migeot V, EST 2013 ; Venisse N, Talanta 2014 ;
Robin J, EES 2022

TRÈS RARES DONNÉES TOXICOCINÉTIQUES :
absorption, distribution, métabolisme,
excrétion ???

Plattard N, Env Int 2021

Biodisponibilité ?



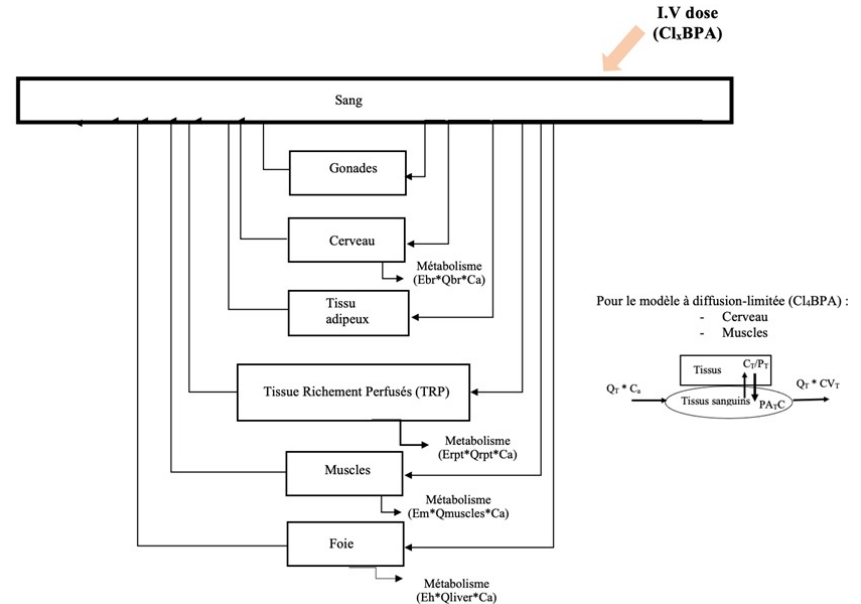
➔ **Evaluation du risque lié aux Clx-BPA**

Objectifs

Générer des données toxicocinétiques à partir d'expérimentations **in silico**, **in vitro** et **in vivo** (animal et homme)

Intégrer ces données dans **modèle toxicocinétique** à base physiologique (**PBTK**) des 4 Clx-BPA

- Développement modèle chez rat
- Extrapolation à humain



Méthodes

- Expérimentations *in silico* et *in vitro* (dialyse à l'équilibre) pour estimations des **coefficients de partage tissus : plasma et liaison aux protéines plasmatiques**
- Expérimentations *in vitro* (hépatocytes de rat et humain) pour déterminer les constantes métaboliques : **V_{max}, K_m et clairance intrinsèque**
- Identification métabolites formés par LC-MS/MS
- Etude **in vivo** chez **rat** après exposition IV à 2 doses 4 et 40 mg/kg : sang, urine, fèces, tissus
- Etude **in vivo** chez **volontaire sain** féminin après exposition orale et cutanée (CPP 2020-A02116-33 et ANSM) : plasma, urine



CIC INSERM 1402, CHU Poitiers



Résultats

- **Fixation protéique >93%**

$Cl_4BPA > Cl_3BPA > Cl_2BPA > ClBPA$

- **Coefficients de partage indicatifs d'une forte distribution**

Tissu adipeux : $Cl_4BPA > Cl_3BPA > Cl_2BPA > ClBPA$

En accord avec lipophilie (logP) et présence in vivo (Venisse N, Talanta 2019)

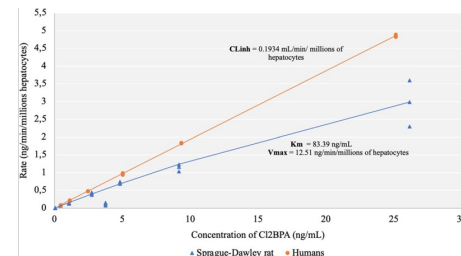
- **Différences métaboliques rat vs humain**

ClintU humain : $Cl_4BPA > Cl_3BPA > Cl_2BPA > ClBPA$

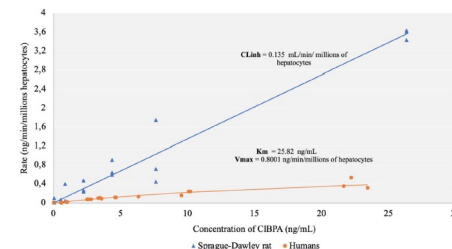
Identification et quantification de métabolites glucuro- et sulfo- Cl_xBPA in vitro et in vivo

Plattard N, Arch Toxicol 2022 ; Plattard N, Ther Drug Monit 2023

ClBPA



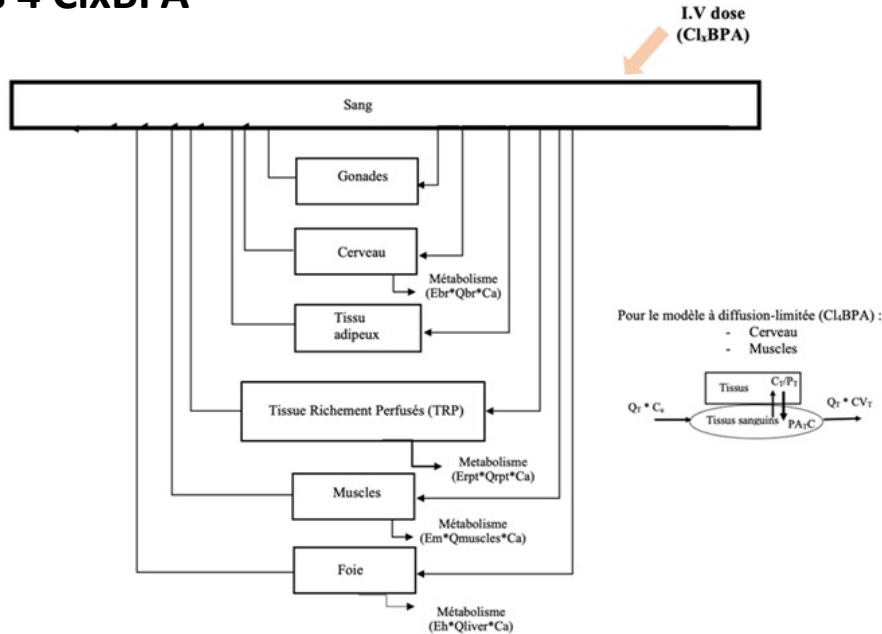
Cl₂BPA



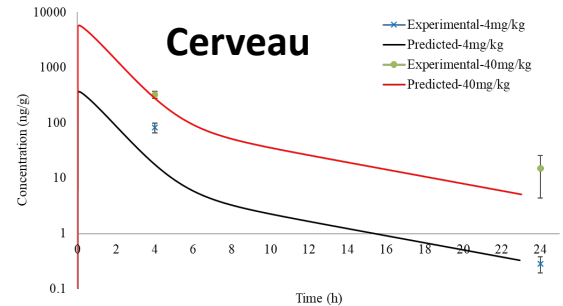
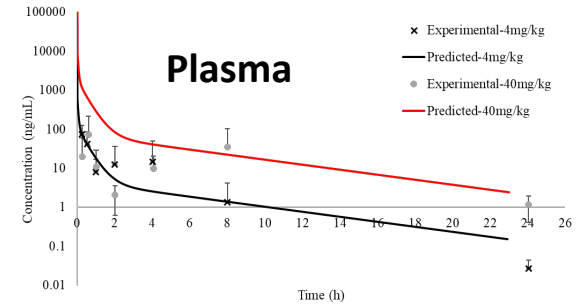
Résultats



Développement et validation du modèle animal pour les 4 ClxBPA



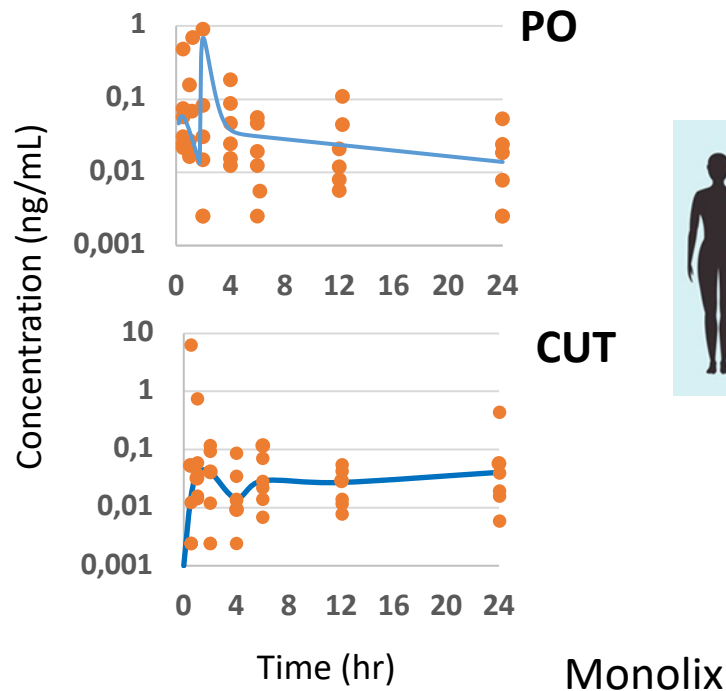
Cl₂BPA at 4 and 40 mg/kg



Résultats

Paramétrage modèle PBPK homme (Cl₂BPA)

Paramètre	Cl ₂ BPA
Coefficients de partage^a	
Fraction libre plasmatique (Fup)	0.173
Sang : plasma	2.73
Adipeux : plasma	137.6
Cerveau : plasma	9.37
Foie : plasma	5.9
Muscles : plasma	3.33
Tissu richement perfusé: plasma	3.58
Gonades : plasma	3.58
Constantes métabolique	
Clint (mL/min/10 ⁶ hepatocytes) ^b	0.193
Eh ^c	0.965
Constants d'absorption orale^d	
Ka1 (h ⁻¹)	2.27
Ka2 (h ⁻¹)	9.36

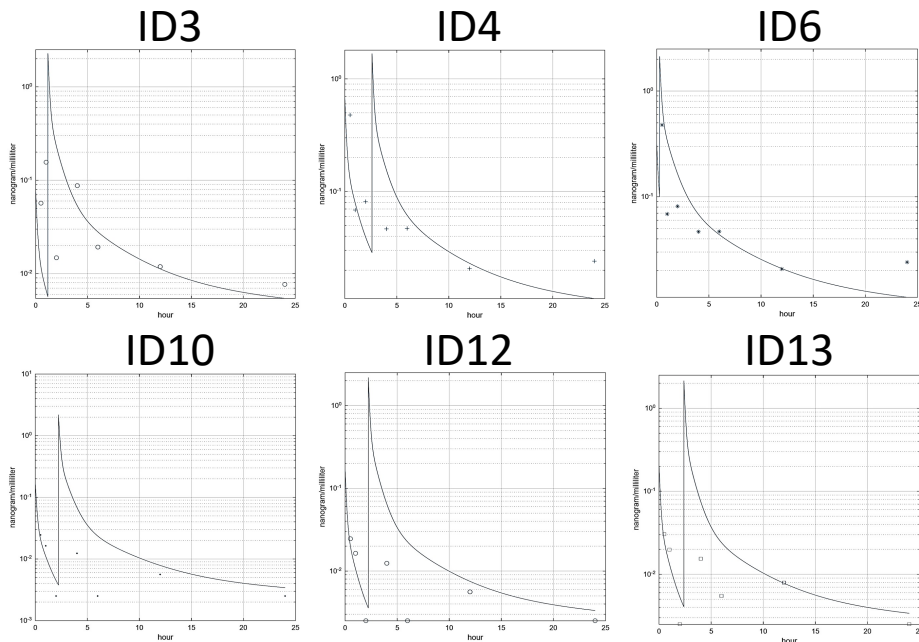


Résultats

Ajustement modèle PBTK humain aux données humaines



Concentration DCBPA-d12 (ng/mL)



Temps (heures)

Validation extrapolation
modèle PBTK
animal → homme (PO)

Conclusion

- **Premières données toxicocinétiques** des ClxBPA

- Absorption PO et cutanée
- Distribution dans organes : cerveau, tissu adipeux, ...
- Métabolisme par conjugaison avec des différences inter-espèces
- Elimination urinaire minoritaire sous forme inchangée

Charisiadis, Sci Rep 2018,
Venisse N, Talanta 2019

- **Premier modèle PBTK** des ClxBPA

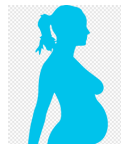
- Développement initial chez animal
- **Extrapolation** et **validation** réussie chez **humain** pour le Cl₂BPA

→ **Utilisation pour analyse du risque :**

- Mesure de l'exposition interne suite à une exposition connue
- Reconstruction de doses à partir de données de biosurveillance

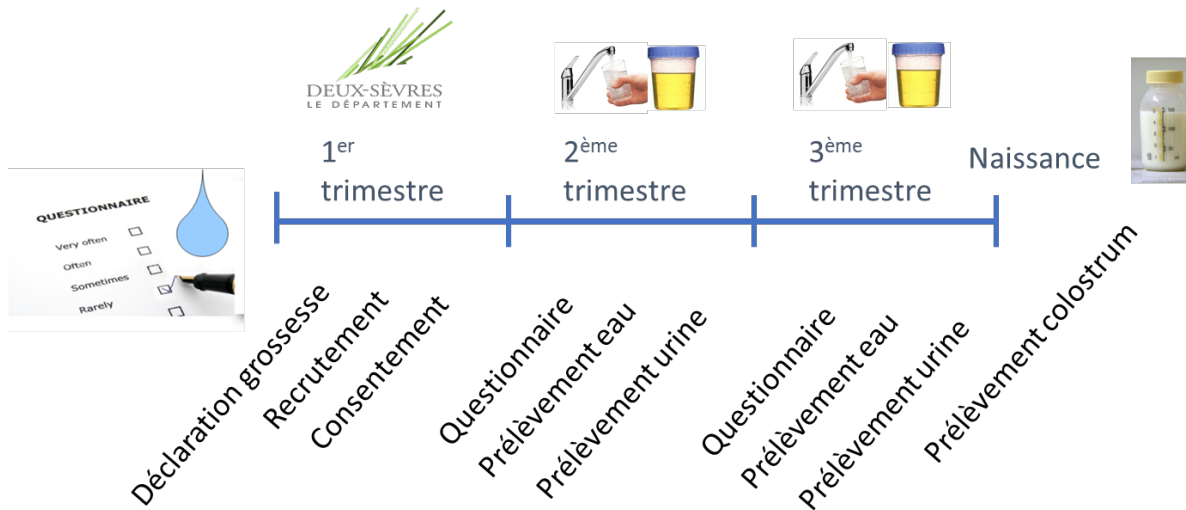
Perspectives

- Extrapolation modèle PBTK femme enceinte
- Evaluer transfert ClxBPA de eau vers organisme femme enceinte en combinant : **biomarqueurs + mesures concentrations dans eau + questionnaires consommation eau**



Cohorte EDDS (Endocrine Disruptors Deux-Sèvres)

Albouy M, J Haz Mat 2023 ; Expo Health 2021 ; J Expo Sci Environ Epidemiol. 2015



Merci pour votre attention

Remerciements :

PNREST ANSES

Noémie Plattard, PhD Université de Poitiers et Université de Montréal

Les participantes des études PRECEPT et EDDS

CIC INSERM 1402, CHU Poitiers



*la Vie
la Santé*

Laboratoire Ecologie Biologie des Interactions, Equipe Interaction Homme
Environnement Santé, UMR CNRS 7267, Université de Poitiers



Ecole de Santé Publique, Université de Montréal



RENCONTRE
SCIENTIFIQUE

Jeudi 13 juin 2024 ● Maison de la RATP - Paris 12

