

Modélisation et prédiction de la toxicité des produits chimiques : contribution de l’Ineris à la plateforme TKPlate de l’EFSA

Janvier 2025

L’Ineris développe depuis de nombreuses années des modèles toxicocinétiques, notamment dans le cadre de plusieurs projets européens initiés et financés par l’autorité européenne de sécurité des aliments ([European Food Safety Authority](https://www.efsa.europa.eu/) ou EFSA). Ces modèles permettent de représenter et prédire la toxicité des produits chimiques et leur devenir chez l’homme et l’animal. Ils sont notamment utilisés pour évaluer la sécurité des aliments.

Au travers de ces projets, l’Ineris a contribué au développement d’une plateforme d’outils en ligne (TKPlate, disponible sur <https://r4eu.efsa.europa.eu/>), mise en place par l’EFSA. Elle met en particulier à disposition l’un des modèles de toxicocinétique développés par l’Ineris.

Cette note présente la contribution de l’Ineris aux différents travaux de mise à disposition par l’EFSA de modèles cinétiques décrivant la distribution des substances chimiques dans le corps humain.

Les modèles toxicocinétiques et l’évaluation des risques

Dans le cadre de l’évaluation des risques des substances chimiques, l’Ineris développe et met à disposition des modèles mathématiques permettant de prédire, à partir d’une exposition par différentes voies, l’exposition interne des tissus cibles au cours du temps. Les modèles toxicocinétiques basés sur la physiologie (modèles PBPK pour Physiologically-Based Pharmacokinetic) représentent le corps humain par un ensemble de compartiments reliés entre eux par le flux sanguin. Les équations de ces modèles décrivent les processus d’absorption, de distribution, de métabolisme et d’excrétion d’une substance par l’organisme.

L’évaluation du risque nouvelle génération (Next Generation Risk Assessment, NGRA) implique le développement et l’utilisation de nouvelles méthodes, visant à garantir la sécurité humaine ou environnementale, tout en réduisant le recours à l’expérimentation animale. Dans le cadre de cette évaluation des risques nouvelle

génération, les modèles PBPK, en tant que modèles *in silico*, s’inscrivent dans les méthodes innovantes regroupées sous le nom de Nouvelles Approches Méthodologiques (NAM). Ces méthodes permettent, par exemple, d’intégrer des données de cinétique *in vitro* et des caractéristiques de cinétique prédites *in silico* grâce à des modèles numériques. En particulier, les modèles PBPK qui sont développés à l’Ineris permettent l’extrapolation de la cinétique d’une substance de l’animal à l’homme, ou bien d’intégrer des données de toxicité (relations dose-réponses) obtenues *in vitro* à une toxicité observée à l’échelle d’un organe (extrapolation quantitative *in vitro - in vivo*, qIVIVE) et ainsi construire des modèles de toxicodynamie couplés aux modèles PBPK.

Concrètement, lorsqu’un modèle PBPK est proposé pour une substance, l’utilisateur renseigne la voie (inhalation, ingestion, exposition cutanée), la durée et la dose d’exposition. Ce scénario d’exposition est utilisé dans le modèle afin de prédire l’évolution des concentrations dans les organes, le sang et l’urine (Figure 1).

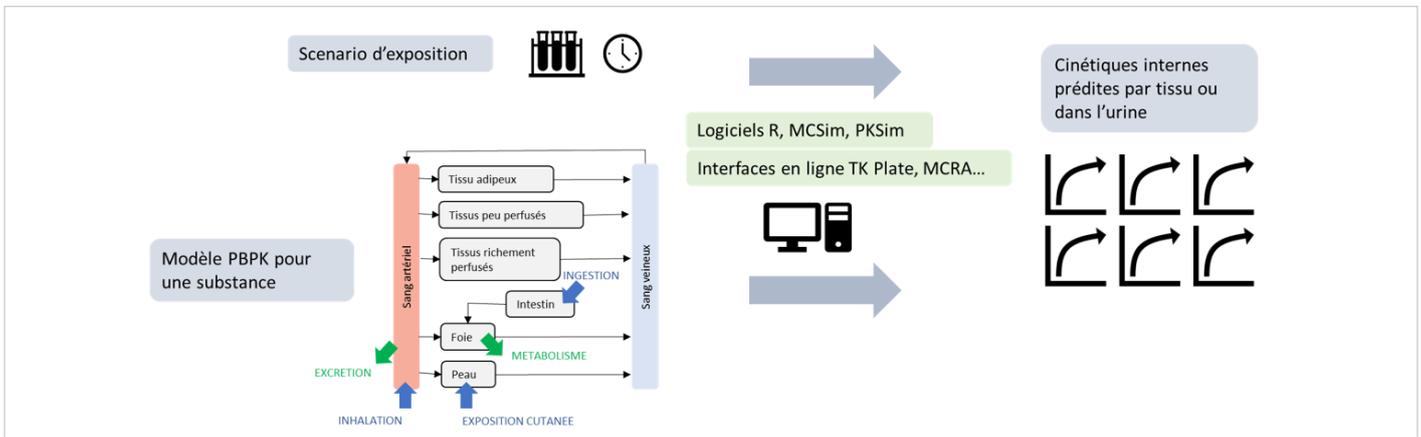


Figure 1 / Schéma d'utilisation d'un modèle PBPK pour prédire des concentrations internes.

Participation à la plateforme TKPlate de l'EFSA : mise à disposition d'un modèle générique

L'EFSA a développé une plateforme de modèles toxicocinétiques et toxicodynamiques en ligne, TKPlate (Dorne, Cortiñas-Abrahantes *et al.* 2023). Elle est proposée aux côtés d'outils déjà existants (« EFSA statistical models » <https://r4eu.efsa.europa.eu/>), et est accessible gratuitement moyennant une inscription préalable auprès de l'EFSA. Cette plateforme offre aux scientifiques et aux régulateurs un espace dédié et une série d'outils destinés à modéliser et prédire les propriétés des produits chimiques en matière de toxicocinétique et de toxicité.

L'Ineris a accompagné l'intégration d'un modèle PBPK générique à 6 compartiments chez l'humain sur la plateforme TKPlate de l'EFSA, en proposant un exemple de paramétrage possible. Le modèle PBPK fourni par l'Ineris est dit « générique » car sa structure permet de l'utiliser pour un grand nombre de substances. Ce modèle comporte les processus suivants :

- / trois voies d'absorption : orale, inhalée et cutanée ;
- / une distribution par le sang total ;
- / un métabolisme hépatique (saturable ou linéaire) ;
- / une excrétion globale depuis le sang.

Ce modèle générique a été développé par l'Ineris lors du projet européen Euromix et a été implémenté dans la plateforme MCRA (Monte Carlo Risk Assessment) développée par l'université de Wageningen (Tebby, van der Voet *et al.* 2020, van der Voet, Krusselbrink *et al.* 2020).

Dans le cadre de la plateforme TKPlate, l'Ineris a ainsi contribué à la rédaction d'articles documentant ses caractéristiques, les modalités de son utilisation et des cas d'application, qui ont été publiés dans le journal de l'EFSA (Dorne, Cortiñas-Abrahantes *et al.* 2023, European Food Safety Authority, Bossier *et al.* 2023, European Food Safety Authority, Bossier *et al.* 2023).

L'interface graphique de TKPlate permet d'utiliser le modèle par le biais de champs à remplir, et en téléchargeant un tableau de paramètres grâce à un modèle téléchargeable sur l'application (Figure 2).

Figure 2 / Interface utilisateur du modèle PBPK générique à 6 compartiments dans TKPlate v1.0.

Modèle générique vs modèles spécifiques : cas d'étude d'exposition aux contaminants alimentaires réalisés par l'Ineris

En complément des modèles génériques, l'Ineris développe des modèles PBPK spécifiques à des substances telles que le plomb, les composés de la famille de pyrèthroïdes et certains composés perfluorés (PFOS, PFOA).

Dans le cadre d'un projet d'une durée de 3 ans (2020-2023), financé à l'issue d'un appel d'offres de l'EFSA, l'Ineris a réalisé une série d'études de cas illustrant différentes possibilités et limites d'utilisation du modèle PBPK générique pour l'ingestion alimentaire de contaminants chimiques.

Le projet avait pour objectif la collecte de données, la mise à jour et le développement de modèles pour l'humain et l'animal basés sur la physiologie, et utilisables dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des denrées alimentaires et des aliments pour animaux. Ce projet a été réalisé avec les partenaires suivants :

- / l'université de Wageningen (Food Safety Research, WFSR ; Pays-Bas) ;
- / l'Institut Supérieur de Santé italien (ISS ; Italie) ;
- / l'université de Parme (UNIPR ; Italie) ;
- / l'Institut de Mario Negri IRCCS (IRFMN ; Italie).
- / l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses ; France).

Les substances sélectionnées appartiennent à deux classes de pesticides neurotoxiques : les pyrèthroïdes et notamment la perméthrine, le pyrèthroïde le plus étudié, et le chlorpyrifos (un pesticide organophosphoré). Le plomb, qui représente encore un enjeu de santé publique, a également été étudié.

L'utilisation du modèle générique pour la cinétique des substances chez l'humain a été explorée, grâce à des études de cas visant tout d'abord à comparer les prédictions du modèle PBPK générique à six compartiments, avec les valeurs suivantes :

- / des données *in vivo* provenant d'études cliniques humaines ou d'études de biosurveillance ;
- / des prédictions issues de modèles spécifiques aux substances étudiées.

Dans un second temps, l'impact de la variabilité physiologique (absorption, métabolisme, élimination, âge et grossesse), a été évalué sur la base de l'étude de biomarqueurs.

Dans le cadre de ce projet, un modèle PBPK générique pour les poissons (précédemment développé par l'Ineris pour quatre espèces) a aussi été appliqué au saumon exposé au HCDB, un retardateur de flamme bromé.

Dans toutes les études de cas réalisées, la question de la paramétrisation du modèle générique, pour chaque substance et chaque objectif d'application, était cruciale. L'objectif était de fournir des éléments d'orientation sur la manière d'utiliser le modèle dans différents contextes.

Quelles conclusions tirer de l'application du modèle PBPK générique de TKPlate ?

Ce travail a permis de mettre en évidence certaines limites du modèle générique et d'identifier des points de vigilance à prendre en considération lors de la paramétrisation du modèle PBPK générique (Figure 3).

La paramétrisation consiste à rechercher des informations dans la littérature, et/ou à utiliser des modèles *in vitro* ou *in silico*, voire à fonctionner par read-across (lecture croisée), en supposant que deux molécules de structure chimique très proche auront des comportements similaires. L'utilisation de ces données, pour définir les paramètres des modèles, peut nécessiter de tenir compte des équations du modèle sur lesquelles il repose.

Le modèle générique peut être adapté aux particularités de certaines substances. Par exemple, la liaison aux protéines plasmatiques peut être modélisée en adaptant les coefficients de partage et les constantes de métabolisme. Les études de cas réalisés ont cependant illustré le fait, qu'en l'état actuel, le modèle générique ne permet pas de prendre en compte certaines spécificités, par exemple la fixation du plomb dans les os et son relargage, ou encore la distribution d'un métabolite dans les différents organes, pour les cas où l'effet toxique est lié à la concentration en métabolite.

Ce travail a permis de formuler des recommandations pour la mise en œuvre des modèles PBPK. Il apparaît ainsi que l'utilisateur doit maîtriser et comprendre les

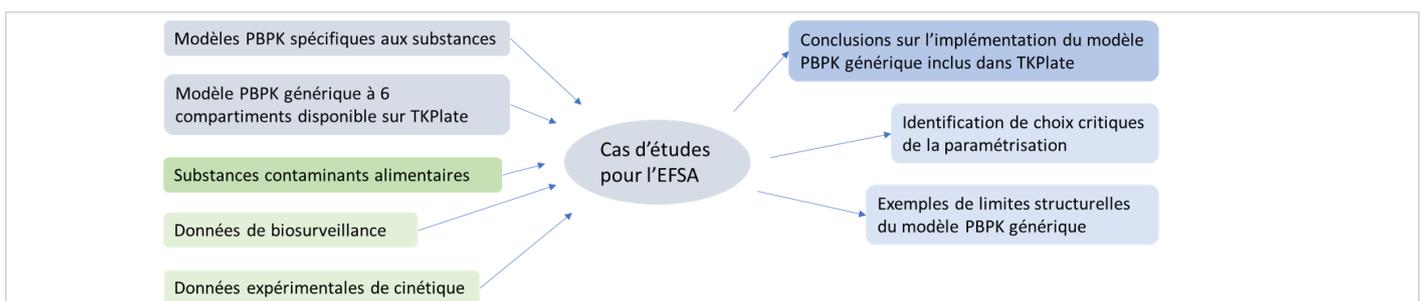


Figure 3 /
Vue d'ensemble des cas d'études du projet SCER pour l'EFSA.

conséquences de chaque choix de paramètre. De plus, certaines valeurs expérimentales doivent subir un prétraitement, afin de pouvoir être utilisées dans le modèle (par exemple, la clairance intrinsèque obtenue par modèle *in vitro*). A ces fins, l’Ineris souligne que les équations doivent être facilement accessibles sur la plateforme, afin d’éclairer les choix de paramètres à réaliser par l’utilisateur. Un texte d’accompagnement à l’interprétation des paramètres devrait être systématiquement fourni pour cela.

En conclusion, la mise à disposition des modèles doit être accompagnée d’informations adaptées pour guider le choix de paramètres qui demeurent sous la responsabilité de l’utilisateur. Les documents guide existants, par exemple celui de l’OCDE (OECD 2021) ([Guidance document on the characterisation, validation and reporting of Physiologically Based Kinetic \(PBK\) models for regulatory purposes](#)), peuvent constituer une aide précieuse et doivent être accompagnés d’une connaissance du comportement des modèles PBPK.

La participation de l’Ineris à la rédaction du manuel utilisateur de TKPlate v1.0 (European Food Safety Authority, Bossier *et al.* 2023) et aux articles concernant TKPlate dans le journal de l’EFSA (Dorne, Cortiñas-Abrahantes *et al.* 2023, European Food Safety Authority, Bossier *et al.* 2023), ainsi que les actions de sensibilisation à la bonne utilisation des modèles PBPK doivent être poursuivies et élargies de façon à favoriser l’intégration de ces modèles en évaluation des risques.

Références bibliographiques

/ Dorne, J. L. C. M., J. Cortiñas-Abrahantes, F. Spyropoulos, K. Darney, L. Lautz, J. Louisse, G. E. N. Kass, E. Carnesecchi, A. K. D. Liem, J. V. Tarazona, P.-A. Billat, R. Beaudoin, F. Zeman, C. Bodin, A. Smith, A. Nathanail, M. R. Di Nicola, J. Kleiner, A. Terron, J. M. Parra-Morte, D. Verloo and T. Robinson (2023). «TKPlate 1.0: An Open-access platform for toxicokinetic and toxicodynamic

modelling of chemicals to implement new approach methodologies in chemical risk assessment.» [EFSA Journal](#) **21**(11): e211101.

/ European Food Safety Authority, H. Bossier, J. Cortiñas-Abrahantes, K. Darney, F. Spyropoulos, L. S. Lautz, P. A. Billat, R. Beaudouin, F. Zeman, C. Bodin and J. L. C. Dorne (2023). «User Guide for TKPlate 1.0: An open access platform for implementing new approach methodologies in chemical risk assessment through toxicokinetic and toxicodynamic modelling.» [EFSA Supporting Publications](#) **20**(11): 8441E.

/ European Food Safety Authority, H. Bossier, F. Spyropoulos, K. Darney, L. S. Lautz, P. A. Billat, R. Beaudouin, F. Zeman, C. Bodin, J. Cortiñas-Abrahantes and J. L. C. M. Dorne (2023). «Applications of TKPlate 1.0 for toxicokinetic and toxicodynamic modelling of chemicals: Case Studies.» [EFSA Supporting Publications](#) **20**(11): 8440E.

/ OECD (2021). Guidance document on the characterisation, validation and reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) models for regulatory purposes. [Series on Testing and Assessment](#), Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD. **No. 331**.

/ Tebby, C., H. van der Voet, G. de Sousa, E. Rorije, V. Kumar, W. de Boer, J. W. Kruisselbrink, F. Y. Bois, M. Faniband, A. Moretto and C. Brochot (2020). «A generic PBTK model implemented in the MCRA platform: Predictive performance and uses in risk assessment of chemicals.» [Food and Chemical Toxicology](#) **142**.

/ Van der Voet, H., J. W. Kruisselbrink, W. J. de Boer, M. S. van Lenthe, J. J. B. van den Heuvel, A. Crepet, M. C. Kennedy, J. Zilliacus, A. Beronius, C. Tebby, C. Brochot, C. Luckert, A. Lampen, E. Rorije, C. Sprong and J. D. van Klaveren (2020). «The MCRA toolbox of models and data to support chemical mixture risk assessment.» [Food and Chemical Toxicology](#) **138**.