

Modélisation pharmacocinétique à base physiologique du chlordécone chez l'Homme (PK-CHLOR)

Claude EMOND^{1,2}, Luc MULTIGNER³

¹ Simulations Physiocinétique Humaine inc (PKSH inc), Repentigny, Québec, Canada

² Département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal, Québec, Canada

³ Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

claud.emond@PKSH.ca

Le chlordécone est un insecticide organochloré présentant une toxicité neurologique et reproductive ainsi que des propriétés cancérigènes. Il est également reconnu comme étant un perturbateur endocrinien. Cet insecticide fut utilisé aux Antilles françaises (Guadeloupe et Martinique) de 1973 à 1993 pour lutter contre le charançon du bananier. De par sa très faible dégradation biotique ou abiotique, le chlordécone est très persistant dans l'environnement conduisant à une pollution permanente de soles bananières, actuelles et anciennes, ainsi que des eaux de surfaces et profondes. De nos jours, l'exposition humaine au chlordécone provient principalement de la consommation de denrées alimentaires contaminées. Des études épidémiologiques ont récemment identifié des effets sur la santé en lien avec les niveaux d'exposition de la population à cette molécule, estimée par le dosage de la molécule dans le sang.

L'objectif du projet PK-CHLOR est de développer, pour le chlordécone, un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) pour décrire le devenir de ce composé chez l'Homme. Ainsi par une approche prospective ce modèle PBPK devrait permettre de prédire la dose d'exposition externe à partir des concentrations sanguines mesurées (dose interne) dans la population antillaise.

La réalisation de cet objectif se déroulera en trois phases. La première phase consiste à développer un modèle PBPK pour le chlordécone chez le rongeur à l'aide des nombreuses données pharmacocinétiques disponibles dans la littérature en tenant compte de l'ensemble des voies potentielles d'exposition. La deuxième phase à extrapoler ce modèle du rongeur à l'Homme en fonction des données pharmacocinétiques disponibles tout en tenant compte des limites de validation. La troisième et dernière phase à évaluer la capacité du modèle PBPK chez l'Homme à prédire les concentrations sanguines mesurées dans les populations des Antilles françaises, en tenant compte de leurs caractéristiques individuelles.

Au final, ce modèle PBPK pourra être utilisé par les agences sanitaires en charge de l'évaluation des risques sanitaires, pour estimer la dose critique dans un organe cible en lien avec un effet critique mais aussi pour effectuer une dosimétrie inverse afin d'estimer la distribution de l'exposition externe sur la base de la dose interne. Il devrait à terme, en prenant en compte les données épidémiologiques, améliorer la pertinence des valeurs toxicologiques de référence actuelles et contribuer à une meilleure définition des doses journalières admissibles et/ou d'aider à établir les limites maximales de résidus appropriées dans les denrées alimentaires.