

## Apports de la toxicocinétique dans la validation des biomarqueurs d'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques

Michèle Bouchard

Asta Ruzgyte

Claude Viau

Département de santé environnementale et santé au travail  
Université de Montréal

## Les biomarqueurs d'exposition

- Les biomarqueurs d'exposition: un outil reconnu pour l'évaluation de l'exposition réelle à différents contaminants
- Importance de la toxicocinétique:
  - dans l'établissement de la meilleure stratégie d'échantillonnage biologique
  - dans l'interprétation des données biologiques
  - dans l'établissement d'une valeur de référence biologique

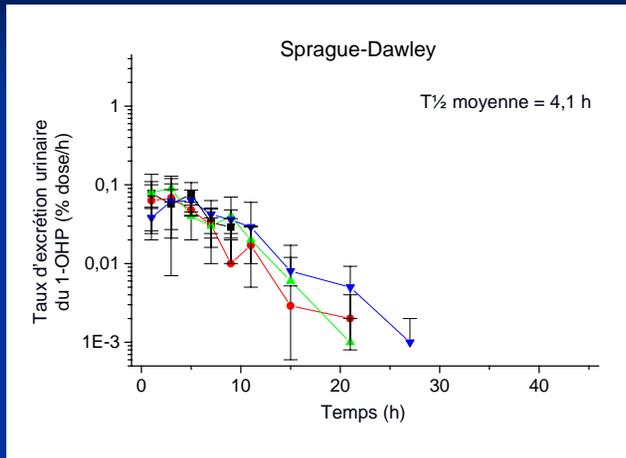
## Études toxicocinétiques animales sur les HAP

- Études réalisées dans notre laboratoire:
  - Cinétique urinaire
    - Profil temporel dans l'urine de rats :
      - 1-OHP (IV, oral, cutané)
      - 3-OHBaP (IV, oral, cutané)
      - pyrène-1,6- et 1,8-dione (IV)
  - Cinétique corporelle
    - Profil temporel dans les tissus de rats et ses excréta (urine et fèces)
      - pyrène-<sup>14</sup>C, métabolites totaux et 1-OHP
      - benzo(a)pyrène et 3-OHBaP (en cours)

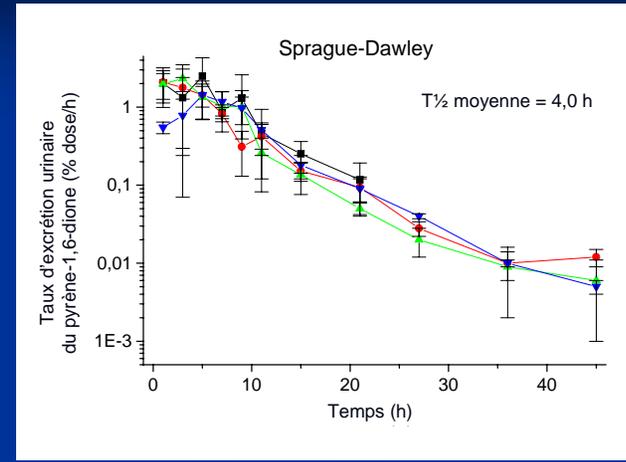
## Cinétique du 1-OHP et des pyrène-diones chez le rat

Ruzgyte et al. (2006)

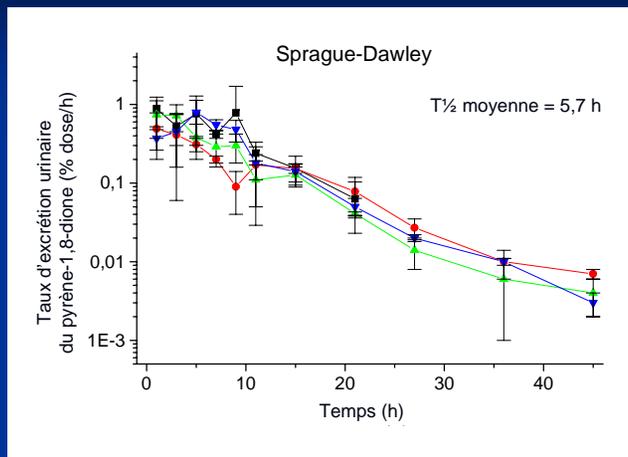
Profil temporel du 1-OHP dans l'urine de rats Sprague-Dawley exposés IV à 0,05, 0,5, 5 et 50  $\mu\text{mol/kg}$  de pyrène



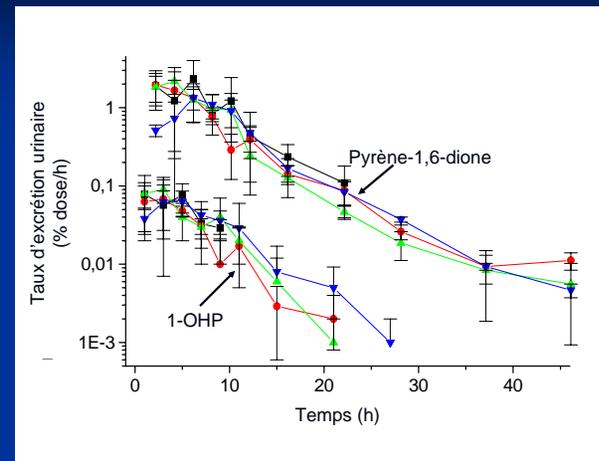
Profil temporel du pyrène-1,6-dione dans l'urine de rats Sprague-Dawley exposés IV à 0,05, 0,5, 5 et 50  $\mu\text{mol/kg}$  de pyrène



Profil temporel du pyrène-1,8-dione dans l'urine de rats Sprague-Dawley exposés IV à 0,05, 0,5, 5 et 50  $\mu\text{mol/kg}$  de pyrène



Profil temporel du 1-OHP comparé au pyrène-1,6-dione chez le rat



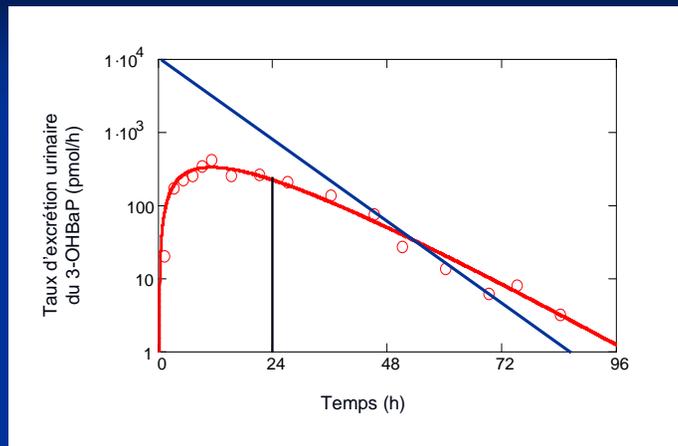
% de la dose IV retrouvés sous forme de  
1-OHP, pyrène-1,6-dione et pyrène-1,8-dione  
dans l'urine de rats Sprague-Dawley

Dose ( $\mu\text{mol/kg}$ )	% de la dose sous forme de métabolite dans l'urine		
	Moyenne (SD) ( $n=5$ rats par dose)		
	P16D	P18D	1-OHP
Moyenne	23.7 (2.6)	7.8 (1.7)	0.7 (0.2)

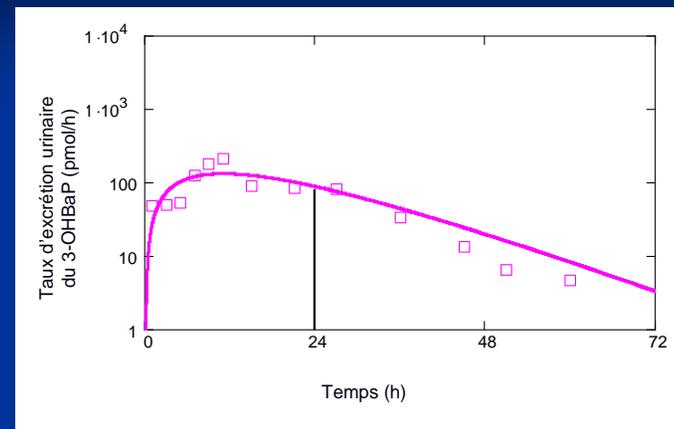
## Cinétique du 3-OHBaP chez le rat

Bouchard et al. (1996)  
Viau et al. (2007)

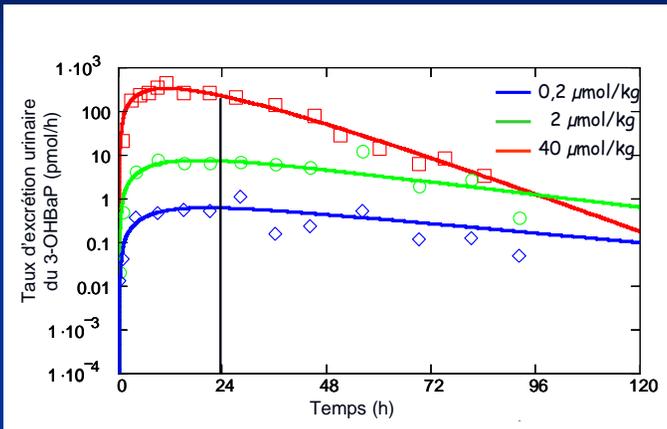
Profil temporel du 3-OHBaP dans l'urine de rats exposés IV à  
40  $\mu\text{mol/kg}$  de BaP



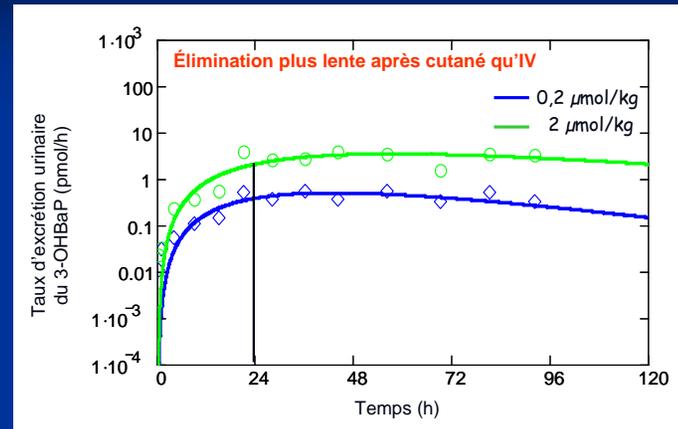
Profil temporel du 3-OHBaP dans l'urine de rats exposés IV à  
2  $\mu\text{mol/kg}$  de 3-OHBaP



Profil temporel du 3-OHBaP dans l'urine de rats exposés IV à 0,2 et 2  $\mu\text{mol/kg}$  de BaP comparé à 40  $\mu\text{mol/kg}$



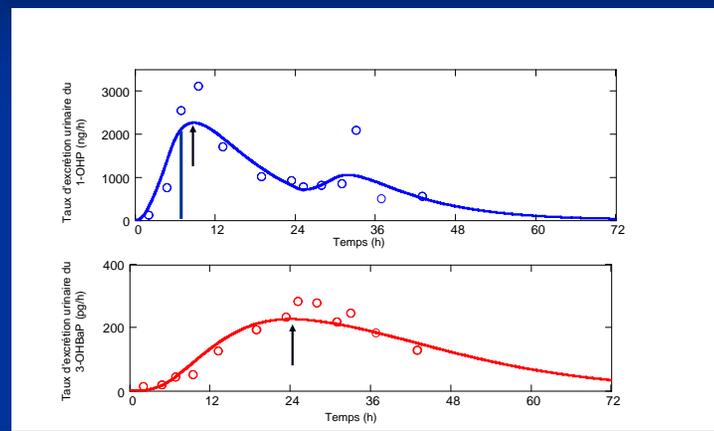
Profil temporel du 3-OHBaP dans l'urine de rats exposés par voie cutanée à 0,2 et 2  $\mu\text{mol/kg}$  de BaP



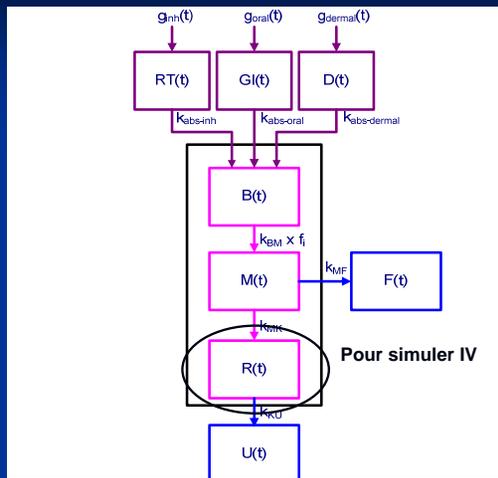
## Cinétique du 3-OHBaP chez des travailleurs

INRS - France

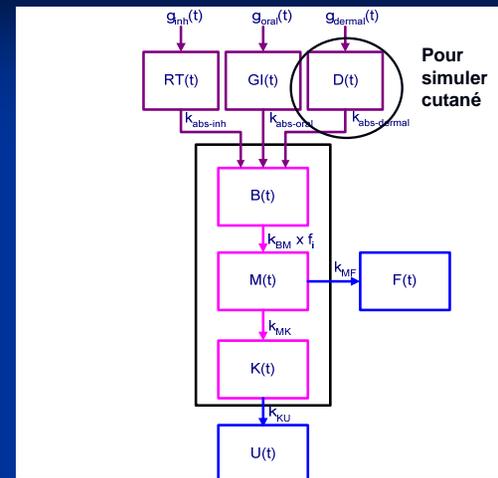
Profil temporel du 1-OHP et 3-OHBaP dans l'urine d'un travailleur exposé aux HAP principalement par inhalation



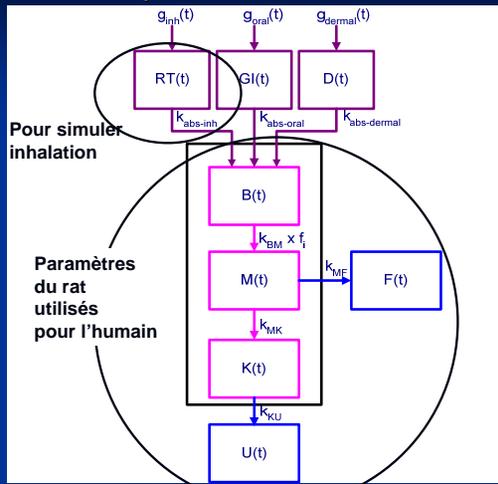
Modèle conceptuel de la cinétique urinaire du 3-OHBaP à partir de l'exposition au BaP chez le rat



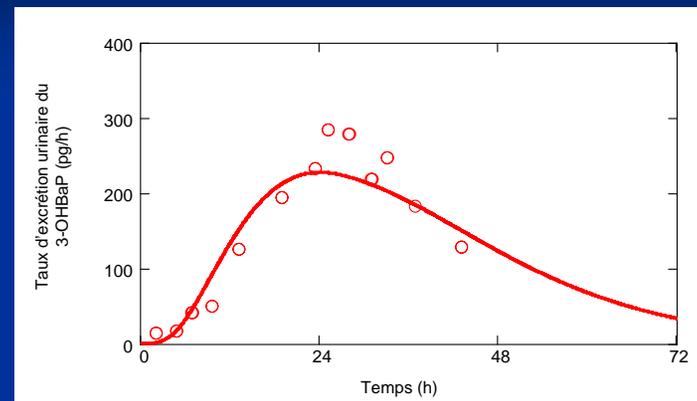
Modèle conceptuel de la cinétique urinaire du 3-OHBaP à partir de l'exposition au BaP chez le rat



Modèle conceptuel de la cinétique urinaire du 3-OHBaP à partir de l'exposition au BaP chez l'humain



Simulation du modèle et données observées sur le profil temporel du 3-OHBaP dans l'urine d'un travailleur exposé aux HAP



## Proposition d'une valeur de référence biologique provisoire à l'aide de la modélisation

- **3-OHBaP dans l'urine:**
  - **0,45 ng/L (Cmax) ou 0,4 ng/24 h**
    - en simulation une exposition 8 h à 150 ng/m<sup>3</sup>, la valeur guide actuellement proposée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie Française
  - **15 ng/L d'urine (Cmax) ou 12 ng/24 h**
    - en simulant une exposition 8 h à 5000 ng/m<sup>3</sup>, la norme légale du Règlement sur la santé et la sécurité du travail du Québec
      - En assumant un débit urinaire de 60 ml/h (1.5 L/j)

## Recherches en cours pour raffiner le modèle

- Cinétique *in vivo* du BaP et du 3-OHBaP dans des organes clés (reins, foie, poumons, peau), sang et excréta (urine et fèces) après IV
- Lien avec la cinétique *in vitro* de formation et réparation des adduits BaPDE-ADN aux niveaux de différents organes: reins, foie, peau, poumons

## En conclusion!

- La cinétique a permis:
  - Une meilleure compréhension de la signification des mesures de biomarqueurs d'exposition aux HAP
  - L'identification de nouveaux biomarqueurs potentiellement intéressants (pyrène-diones)
  - La proposition d'une valeur de référence biologique (3-OHBaP)

## Organismes subventionnaires

- **IRSC** - Instituts de recherche en santé du Canada
- **INRS**, France - Institut National de recherche et de sécurité
- **Afsset** - Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail