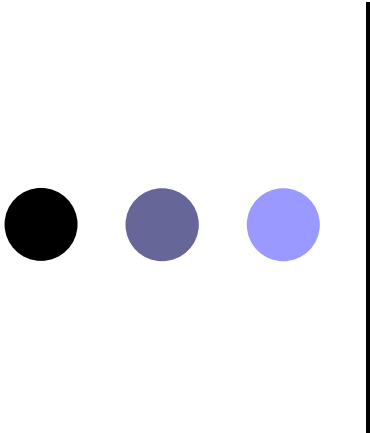




Biomarqueurs et modélisation du risque

Eric Chojnaki (IRSN)

Irène Sari-Minodier (EA 1784 LBME)

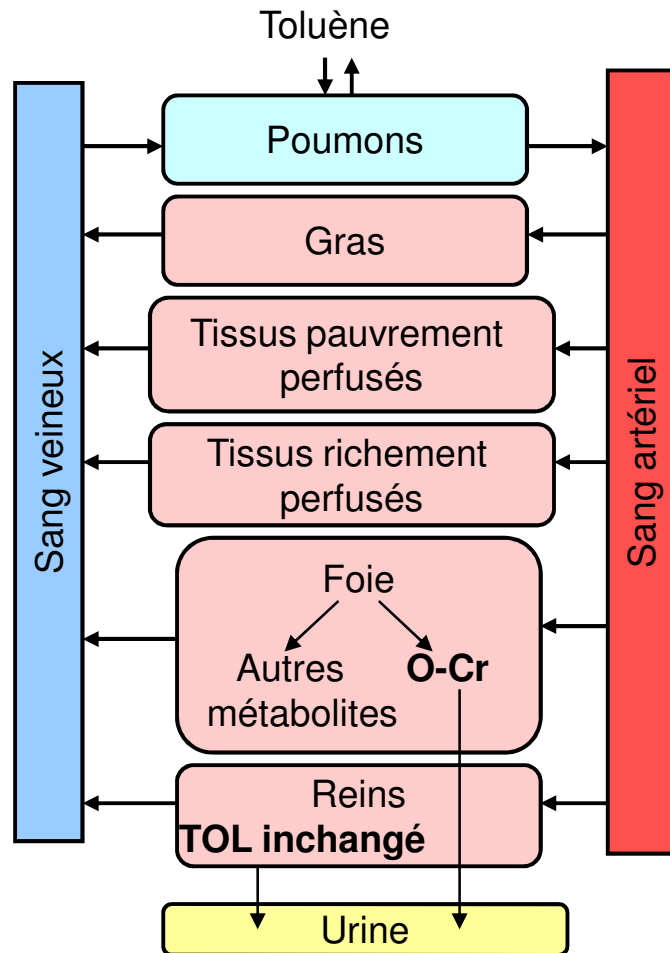
Les Journées ECCOREV FR 3098

Biomarqueurs et bioindicateurs en environnement et en santé humaine

Lundi 29 novembre 2010

Biomarqueurs et modélisation du risque

Décrire et prédire le risque lié à l'exposition à une substance

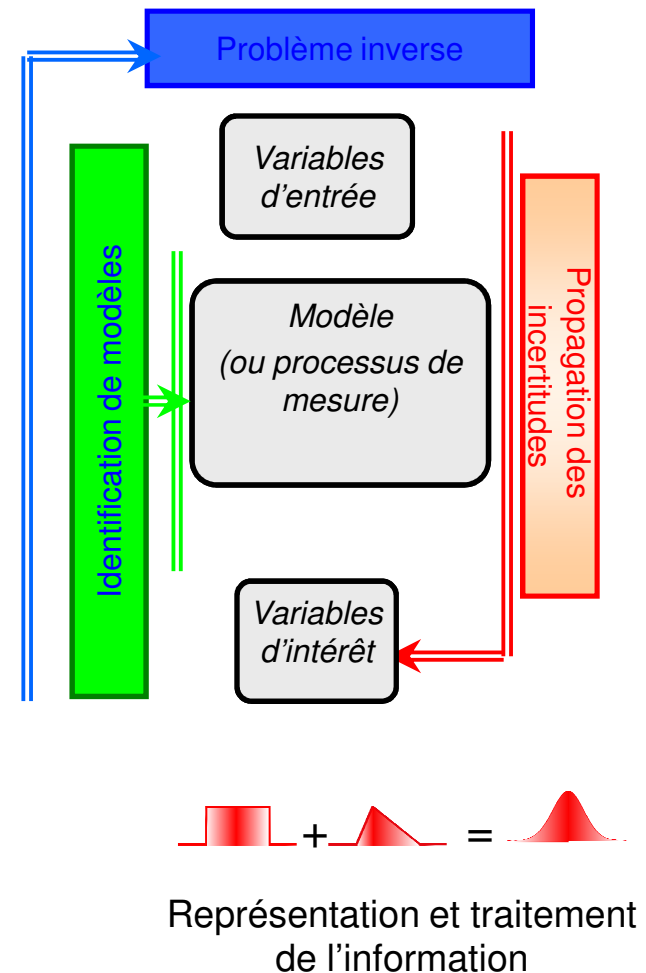


Modélisation du phénomène

Caractériser le modèle

Vérifier & valider le modèle

Evaluer les incertitudes des prédictions



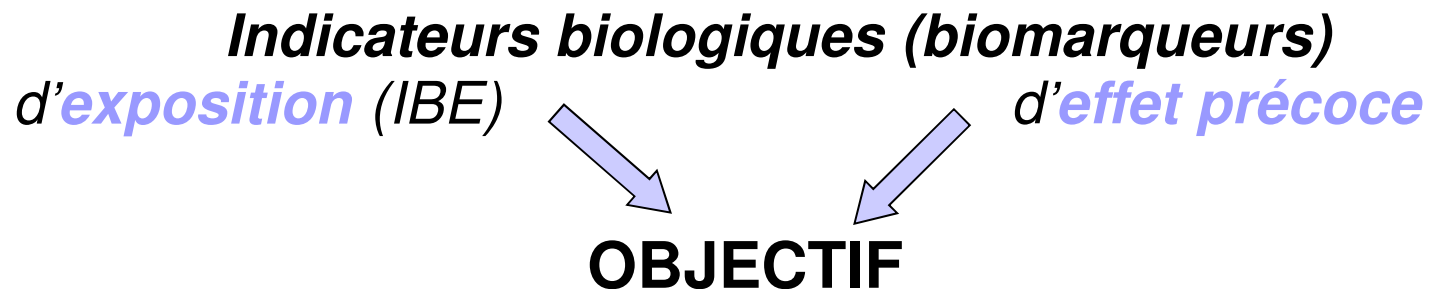
Au travers de 3 exemples

1. Biomarqueurs pour évaluer le risque génotoxique de populations humaines
 - Apport de la modélisation dans l'analyse de données
2. Modélisation pour prédire le devenir des xénobiotiques dans l'organisme et estimer la valeur de biomarqueurs
 - Modèles PBTK
3. Optimisation d'un programme de surveillance
 - Outils d'aide à la décision en contexte incertain

Surveillance biologique des expositions (SBE), ou biomonitoring des populations en santé au travail et santé environnementale

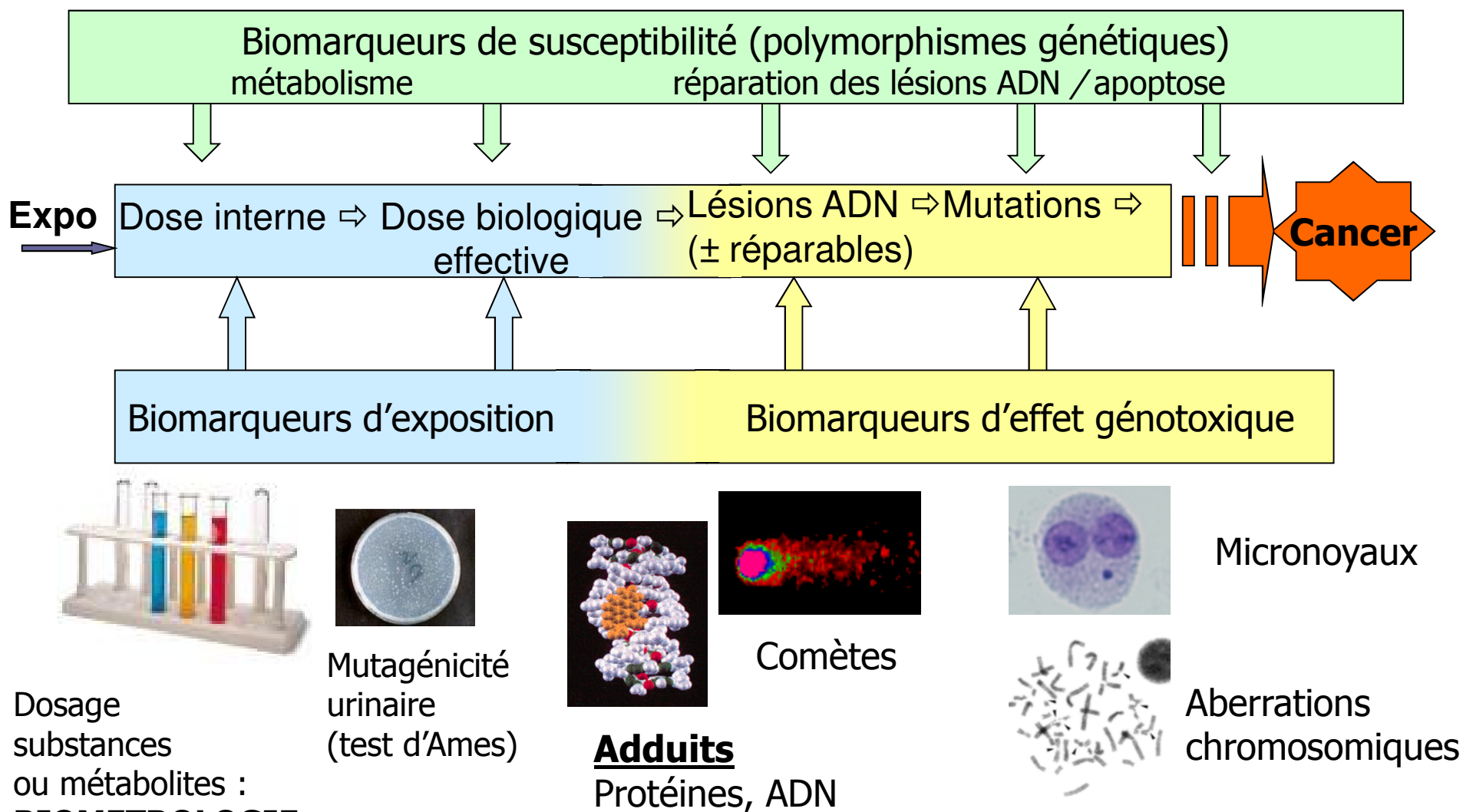
Identification et mesure des **substances** de l'environnement ou de leurs **métabolites** dans les **tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré** des personnes exposées

Détection et évaluation **d'effets biologiques précoces** et réversibles (le plus souvent), dus à une substance de l'environnement



Evaluer l'**exposition** et les **risques** pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées

Biomarqueurs et risque cancérogène (génotoxique)



BIOMETROLOGIE
~ **EXAMENS RADIOTOXICOLOGIQUES**

Exemple 1

Biomarqueurs pour évaluer le risque génotoxique de populations humaines

- Apport de la modélisation dans l'analyse de données

Evaluation du risque génotoxique lié à l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants

Test des micronoyaux sur lymphocytes associé à l'hybridation in situ fluorescente (**FISH**) de sondes pancentromériques



Effet clastogène prédominant

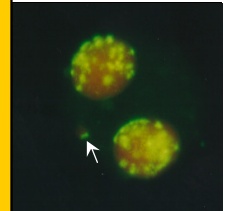
Lymphocyte binucléé micronucléé

RI

Événement aneugène

Chromosome(s) entier(s)

Spot(s) fluorescent(s)



C+

Contenu du MN

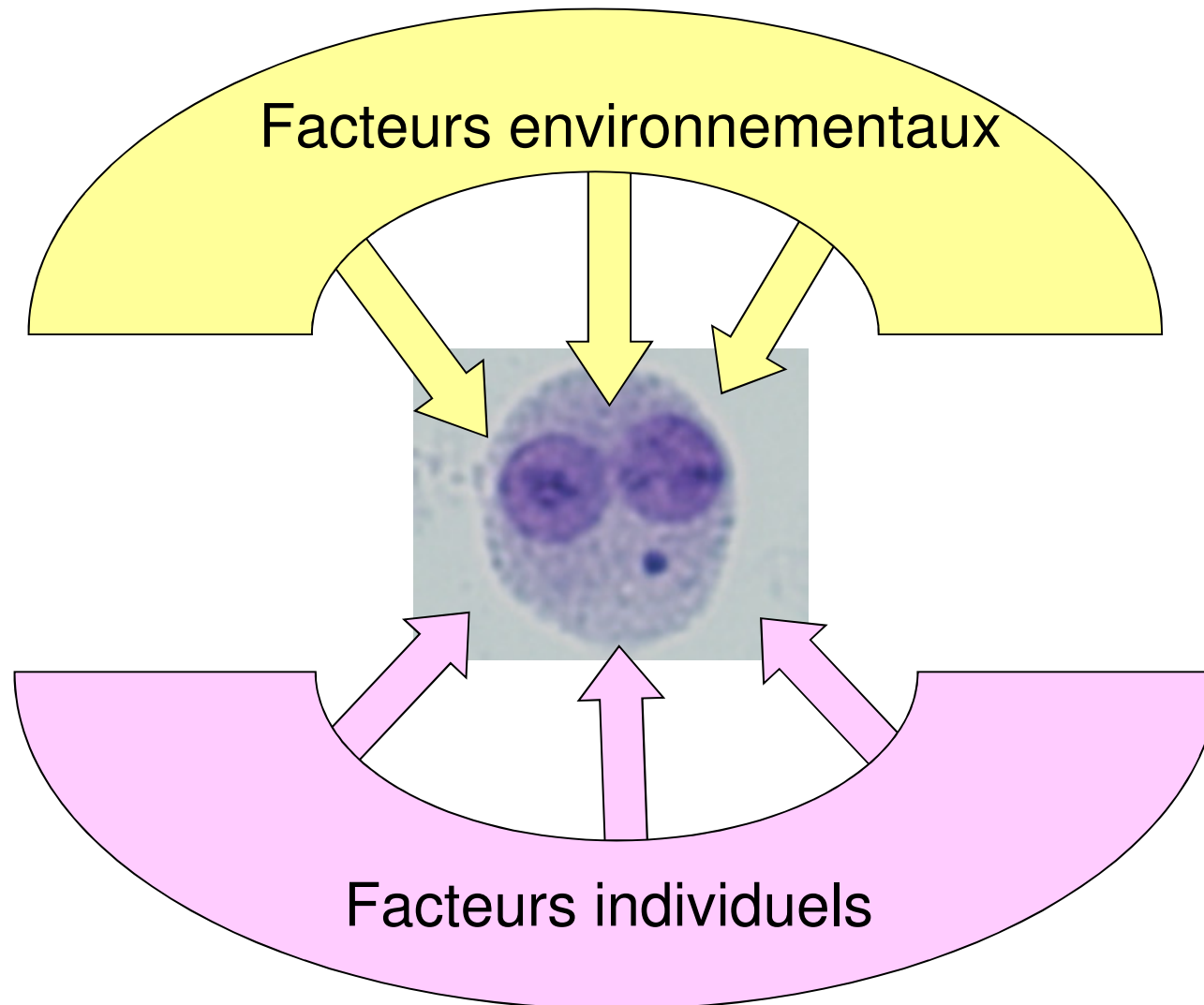
C-

FISH

Pas de signal de fluorescence

Fragment(s) chrom. acentrique(s)

Événement clastogène



Cytogenetic monitoring by use of the micronucleus assay among hospital workers exposed to low doses of ionizing radiation.

Sari-Minodier I, et al. *Mutat Res*, 2007, 629 : 111-121.

132 personnels hospitaliers exposés aux RI
vs 69 témoins

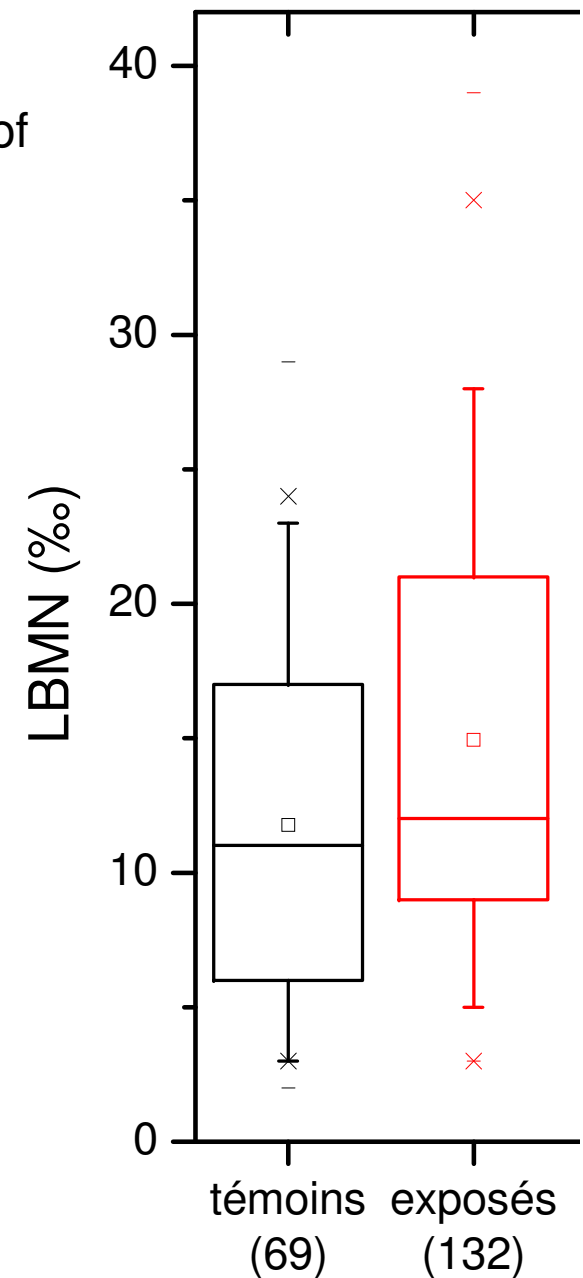
Taux de lymphocytes micronucléés
significativement plus élevé chez les
exposés que chez les témoins

$14.9\% \pm 8.1$

vs $11.8\% \pm 6.5$

Ecart 3.1 %. mais fort recouvrement

***est-ce significatif ou est-ce l'effet
d'autres facteurs ?***



Heureusement, il y a la modélisation statistique !

I. Sari-Minodier et al. / Mutation Research 629 (2007) 111–121

117

Table 3
Multiple linear regression analysis of BMCR

Genotoxic endpoint	Independent variables ^a	Regression coefficients		Partial correlation coefficients	Adjusted R^2	P -value
		Standardized Bêta	Unstandardized B (S.E.)			
BMCR	Occupational radiation exposure	0.158	2.553 (1.010)	0.178	0.254	0.012
	Age	0.316	0.282 (0.056)	0.341		0.000
	Gender	0.357	6.853 (1.195)	0.380		0.000
	Familial cancer history	0.108	1.711 (1.000)	0.122		0.089
	Smoking status			Excluded variable		
	Medical irradiation			Excluded variable		

Backward multiple linear regression analysis; the significance level for entry into the model was 0.05; the significance level for being retained in the model was 0.10; bold numbers: statistical significance ($P < 0.05$).

^a Independent variables introduced into the model: occupational radiation exposure categorized as controls (0) or exposed (1); age (in years); gender categorized as male (1) or female (2); familial cancer history categorized as: absence (0) or presence (1); smoking status categorized as non smoker (0) or current smoker (1); medical irradiation during the last year (in mSv).

Table 3
Multiple linear regression analysis of BMCR

Genotoxic endpoint	Independent variables ^a	Regression coefficients		Partial correlation coefficients	Adjusted R^2	P-value
		Standardized Bêta	Unstandardized B (S.E.)			
BMCR	Occupational radiation exposure	0.158	2.553 (1.010)	0.178	0.254	0.012
	Age	0.316	0.282 (0.056)	0.341		0.000
	Gender	0.357	6.853 (1.195)	0.380		0.000
	Familial cancer history	0.108	1.711 (1.000)	0.122		0.089
	Smoking status			Excluded variable		
	Medical irradiation			Excluded variable		

Backward multiple linear regression analysis; the significance level for entry into the model was 0.05; the significance level for being retained in the model was 0.10; bold numbers: statistical significance ($P < 0.05$).

^a Independent variables introduced into the model: occupational radiation exposure categorized as controls (0) or exposed (1); age (in years); gender categorized as male (1) or female (2); familial cancer history categorized as: absence (0) or presence (1); smoking status categorized as non smoker (0) or current smoker (1); medical irradiation during the last year (in mSv).

$$\text{Modèle Linéaire : BMCR}^* = \alpha_{\text{occ}} \text{OCC}^* + \alpha_{\text{age}} \text{Age}^* + \alpha_{\text{gen}} \text{GEN}^* + \alpha_{\text{fam}} \text{FAM}^* + \text{erreur}$$

Peu de différence entre les β standardisés et les corrélations partielles => variables explicatives peu corrélées

$$\begin{array}{lclcl} \text{Théorème de la variance : } V(\text{BMCR}^*) & = & V(E(\text{BMCR}^*|M)) & + & E(V(\text{BMCR}^*|M)) \\ \text{réalité} & = & \text{modèle} & + & \text{erreur} \\ 1 & = & 0.254 & + & 1 - 0.254 \end{array}$$

$$\begin{array}{lclcl} V(E(\text{BMCR}^*)) & = & V(E(\text{BMCR}^*|\text{Occ}^*)) + V(E(\text{BMCR}^*|\text{Age}^*)) + V(E(\text{BMCR}^*|\text{gen}^*)) + V(E(\text{BMCR}^*|\text{Fam}^*)) + E(V(\text{BMCR}^*|M)) \\ 1 & \sim & 0.16^2 + 0.32^2 + 0.36^2 + 0.11^2 + 0.75 \end{array}$$

$$E(\text{BMCR}^*|\text{Occ}=1) - E(\text{BMCR}^*|\text{Occ}=0) \sim 0.16$$

$$E(\text{BMCR}|\text{Occ}=1) - E(\text{BMCR}|\text{Occ}=0) \sim 2.55\% \text{ à comparer à } 3.1\%$$

Table 3
Multiple linear regression analysis of BMCR

Genotoxic endpoint	Independent variables ^a	Regression coefficients		Partial correlation coefficients	Adjusted R ²	P-value
		Standardized Bêta	Unstandardized B (S.E.)			
BMCR	Occupational radiation exposure	0.158	2.553 (1.010)	0.178	0.254	0.012
	Age	0.316	0.282 (0.056)	0.341		0.000
	Gender	0.357	6.853 (1.195)	0.380		0.000
	Familial cancer history	0.108	1.711 (1.000)	0.122		0.089
	Smoking status			Excluded variable		
	Medical irradiation			Excluded variable		

Backward multiple linear regression analysis; the significance level for entry into the model was 0.05; the significance level for being retained in the model was 0.10; bold numbers: statistical significance ($P < 0.05$).

^a Independent variables introduced into the model: occupational radiation exposure categorized as controls (0) or exposed (1); age (in years); gender categorized as male (1) or female (2); familial cancer history categorized as: absence (0) or presence (1); smoking status categorized as non smoker (0) or current smoker (1); medical irradiation during the last year (in mSy).

Significativité des coefficients : Evaluer l'erreur et le ratio modèle/erreur

$$\text{Variance} / \text{ddl} = 0.75/196 = 0.004 \quad \Rightarrow \quad \text{erreur} / \text{ddl} = 0.06 * \beta / \beta^* = \text{Bêta (S.E.)}$$

$$V(E(\text{BMCR}^*)) = V(E(\text{BMCR}^*|\text{Occ})) + V(E(\text{BMCR}^*|\text{Age})) + V(E(\text{BMCR}^*|\text{gen})) + V(E(\text{BMCR}^*|\text{Fam})) + E(V(\text{BMCR}^*|\text{M}))$$

$$\text{Modèle} \quad 0.25 \quad \sim \quad 0.16^2 \quad + \quad 0.32^2 \quad + \quad 0.36^2 \quad + \quad 0.11^2$$

$$\text{Erreur} \quad 0.75 \quad \sim \quad 0.004 \quad \text{par ddl}$$

$$\text{Ratio Modèle/Erreur :} \quad 6 \quad 26 \quad 33 \quad 3$$

$$\text{Pvalue} \quad 1.2\% \quad < 0.1\% \quad < 0.1\% \quad 8.9\%$$

Exemple 2

- Modélisation toxicocinétique à base physiologique (PBPK ou PBTK)



Journal of Occupational and Environmental Hygiene

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713657996>

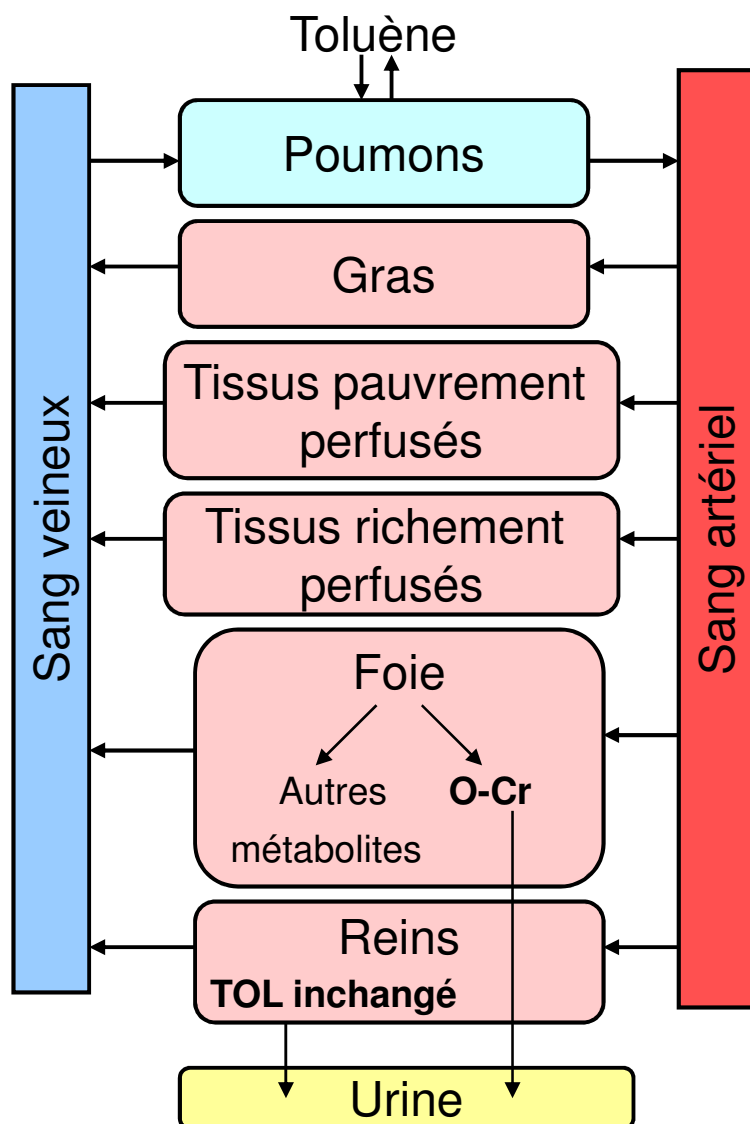
The Effect of Workload on Biological Monitoring of Occupational Exposure to Toluene and N-Hexane: Contribution of Physiologically Based Toxicokinetic Modeling

Irène Sari-Minodier ^{ab}; Ginette Truchon ^c; Ginette Charest-Tardif ^a; Anick Bérubé ^a; Robert Tardif ^a

^a Groupe de recherche interdisciplinaire en santé, Département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal, Québec, Canada ^b Service de médecine et santé au travail, Laboratoire de biogénotoxicologie et mutagenèse environnementale (EA 1784, FR 3098 ECCOREV), Faculté de médecine, Aix-Marseille Université, Marseille, France ^c Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), Montréal, Québec, Canada

First Published on: 01 July 2009

Modèle PBPK Toluène (TOL)



○ Paramètres

- physico-chimiques (coefficients de partage++),
- biochimiques,
- physiologiques

○ Simulations (logiciel AcslXtreme®, AEGIS Technologies)

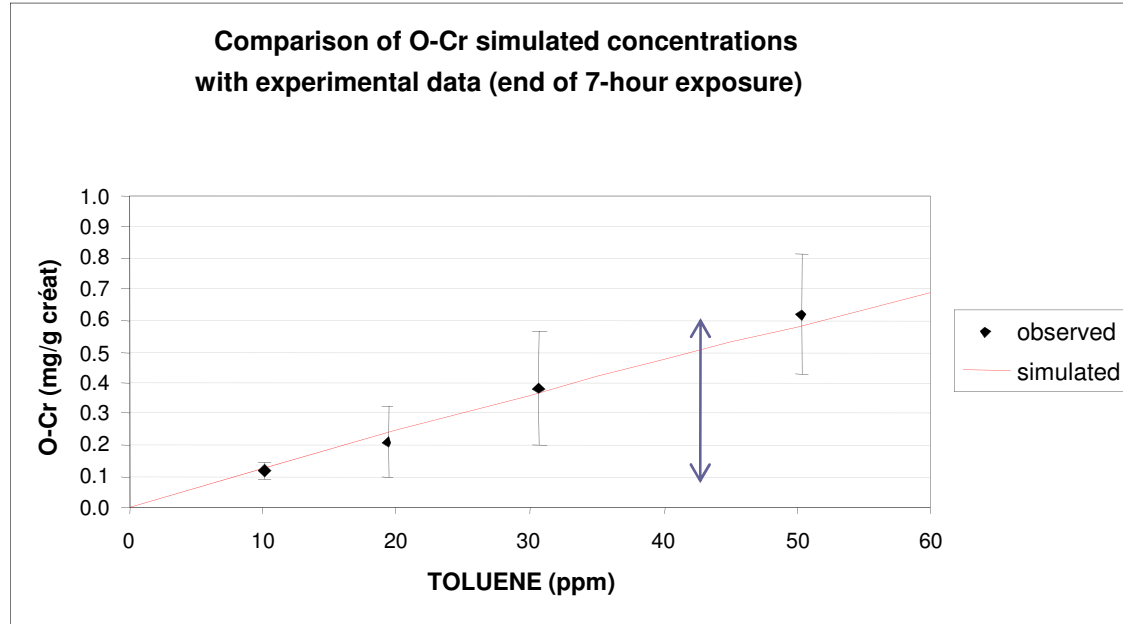
- individu type (70 kg) exposé par voie respiratoire 8h/j, 5j/7
- **3 niveaux de charge physique : repos, 25 W, 50 W**

○ Biomarqueurs:

- TOL air alvéolaire (TOL-A), sang veineux (TOL-V), urine (TOL-U)
- ortho-crésol (O-Cr) urinaire

Ajustement et Validation du modèle

Etude Tardif *et al.* (1998) : 4 volontaires exposés au repos à diverses concentrations de toluène. Dosage urinaire d'ortho-crésol (O-Cr)



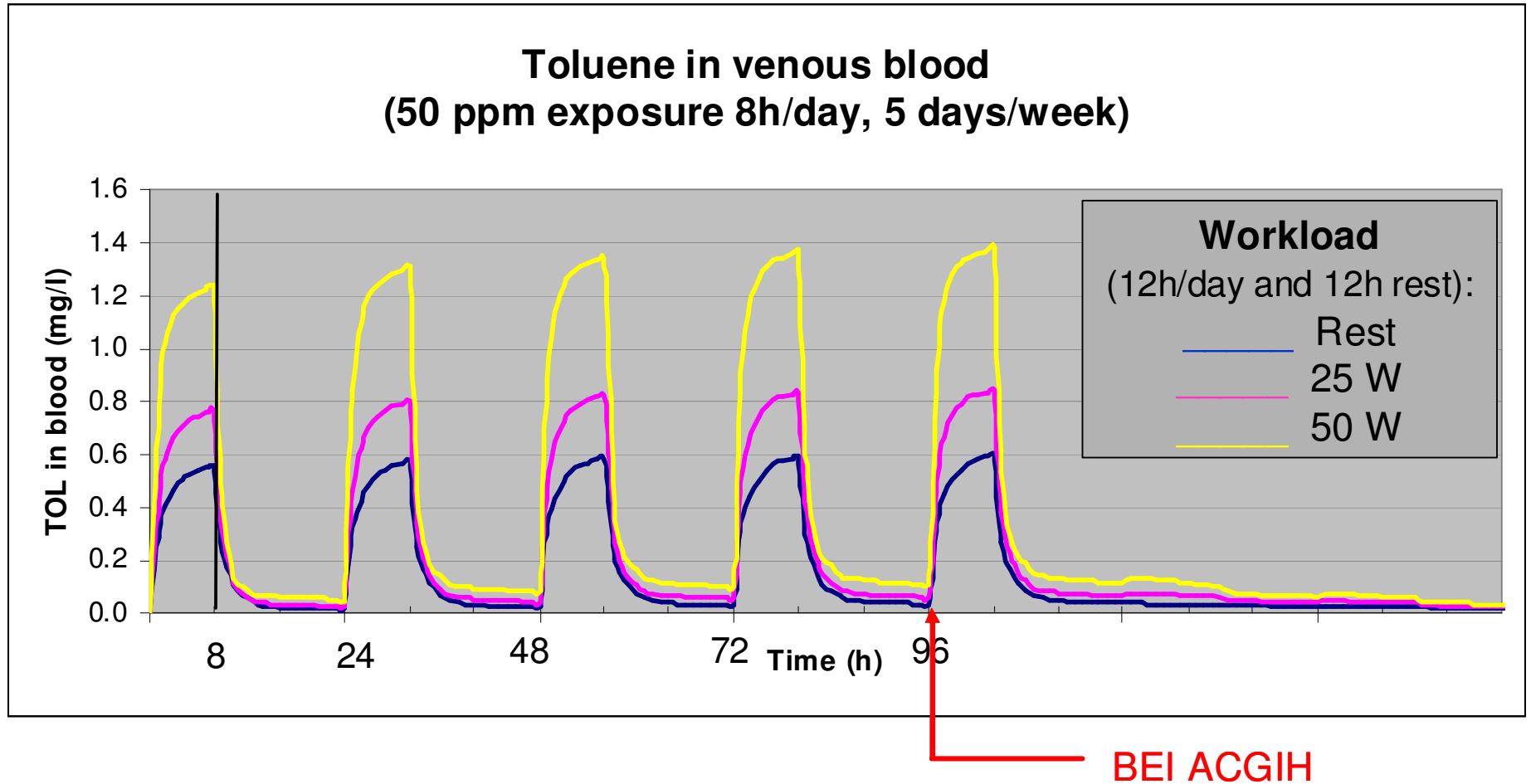
Variance de l'O-Cr = variance des simulations + variance erreur

$R^2 \sim 1$ **Très bon modèle explicatif**

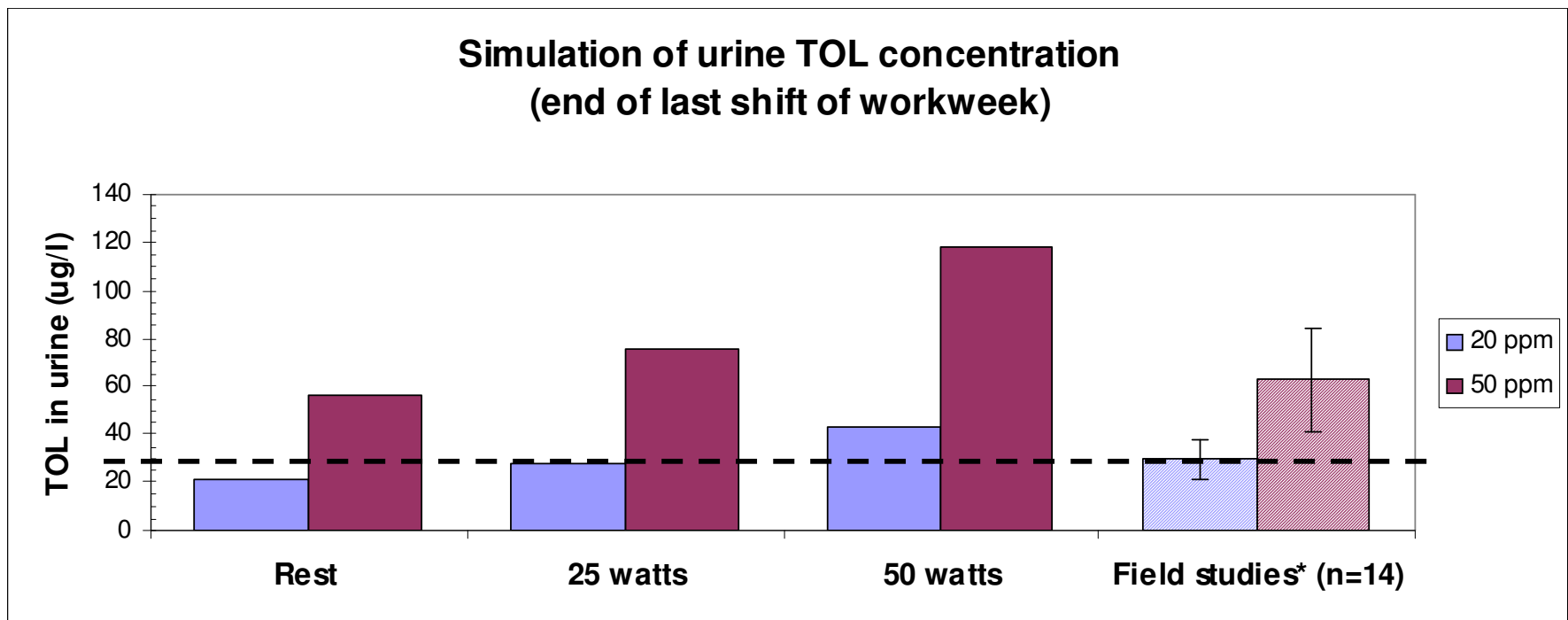
Les paramètres du modèle PBPK sont ajustés sur des données en ayant fait des choix de modèles (ex. modèles à variables latentes pour distinguer la variabilité individuelle des caractéristiques espèces) et en utilisant des algorithmes d'identification paramétriques (ex. maximum de vraisemblance)

La validation d'un **modèle PBPK** permet d'étendre le domaine d'utilisation comme par exemple tenir compte de l'effort physique

Simulation du toluène sanguin sur la semaine du travail, à différents niveaux de charge physique



Comparaisons du Toluène urinaire entre : simulations PBPK (50ppm/20ppm ; activité/repos) et études de terrain chez travailleurs exposés



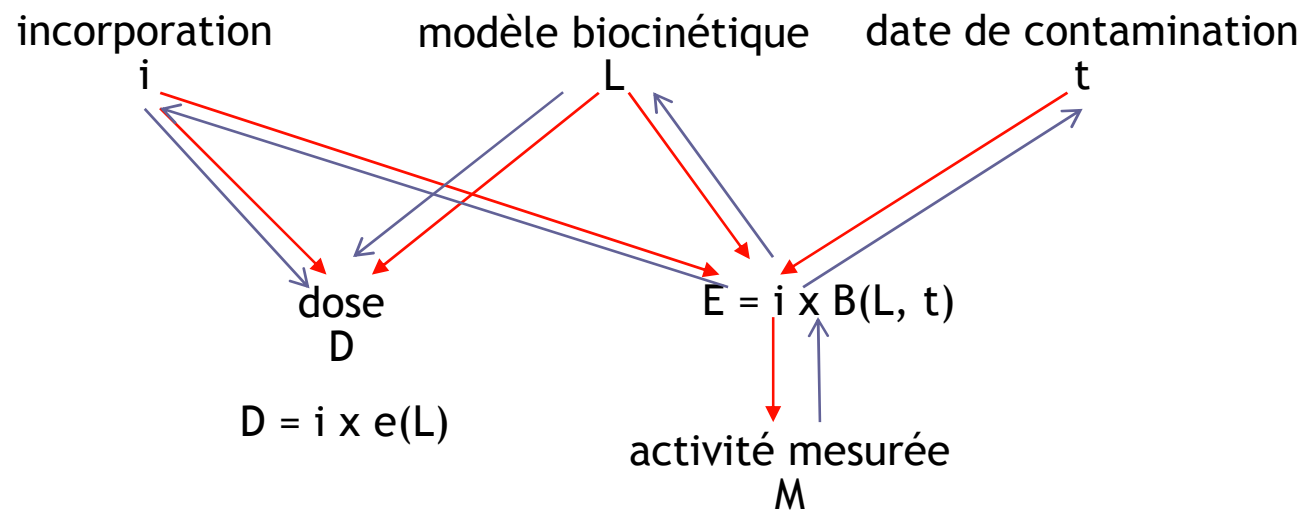
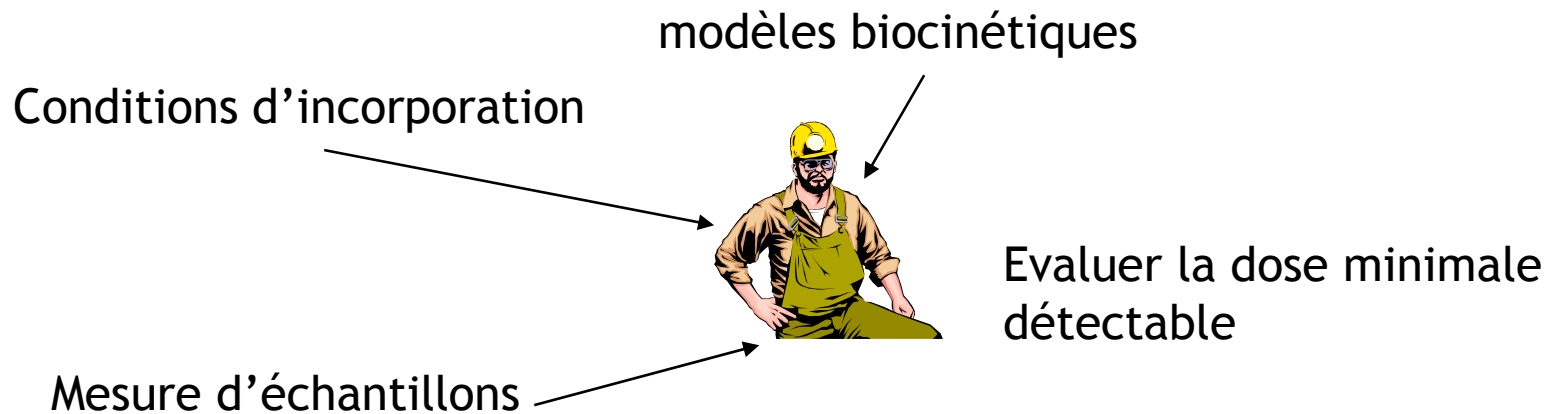
* Asakawa 1999 ; Ducos 2008 ; Fustinoni 2000 ; Ghittori 1987 ; Ghittori 2004 ;
Inoue 1998 ; Kawai 1993, 1994, 1996, 2008 ; Monster 1993, Ogata 1999,
Takeuchi 2002, Ukai 2007

Exemple 3

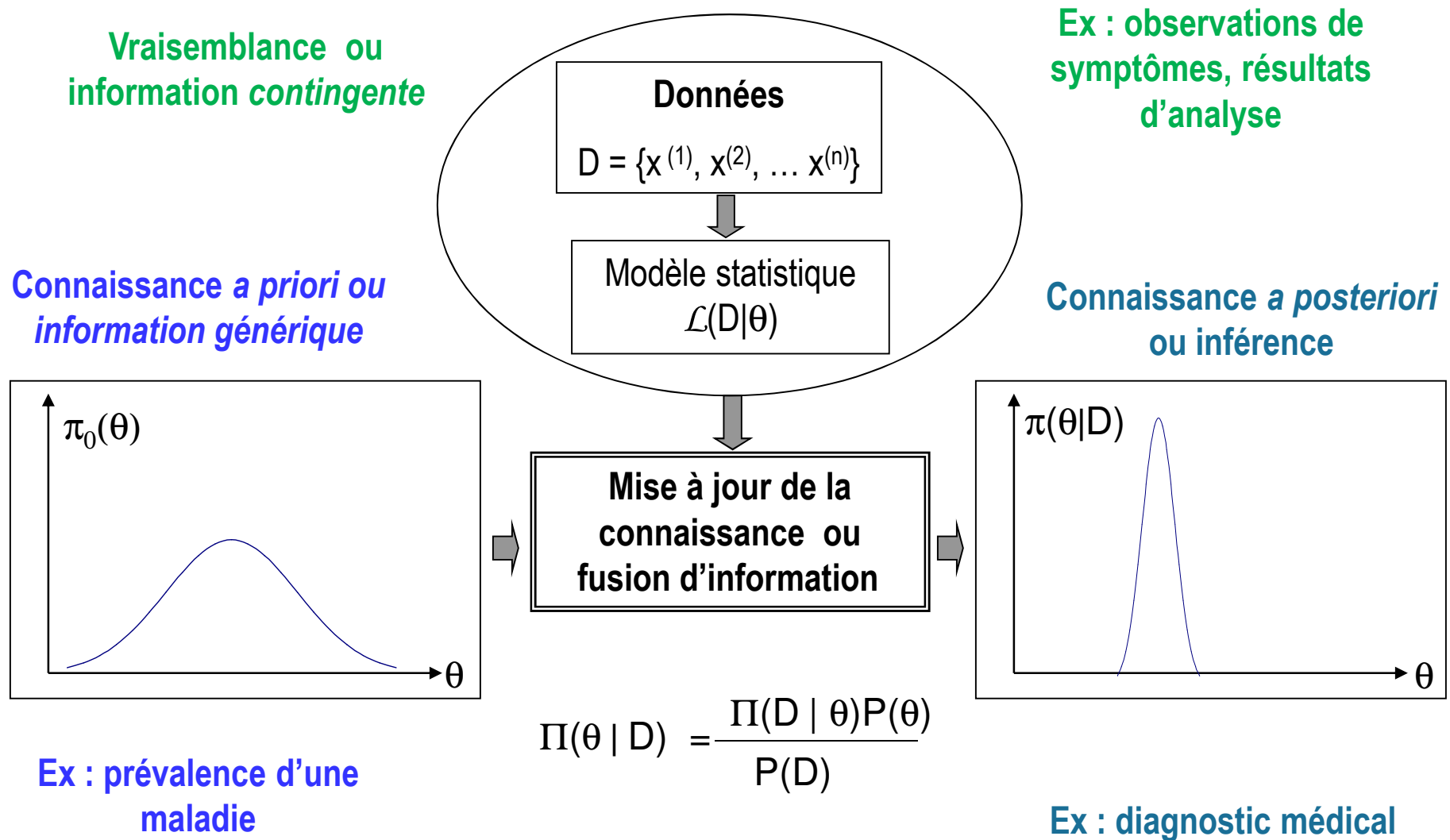
- Optimisation d'un programme de surveillance

Evaluer la performance d'un programme de suivi dosimétrique : la Dose Minimale Détectable

Facteurs « environnementaux », « individuels », « erreurs de mesure »



Principes de la théorie de l'information



Représentation et traitement de l'information

Mesures

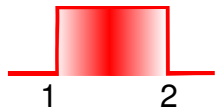
**Variables
d'exposition**

Modèle biocinétique

Compartiments
de transfert



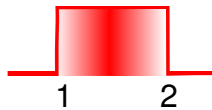
Dose estimée



Représentation de
l'information
ignorance



traitement des
dépendances



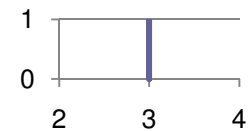
=

opposition

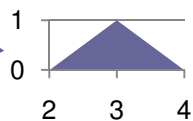
indépendance

cumul

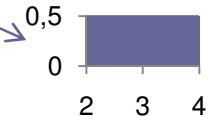
dep neg



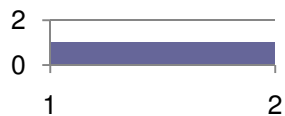
indep



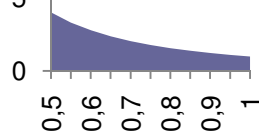
dep pos



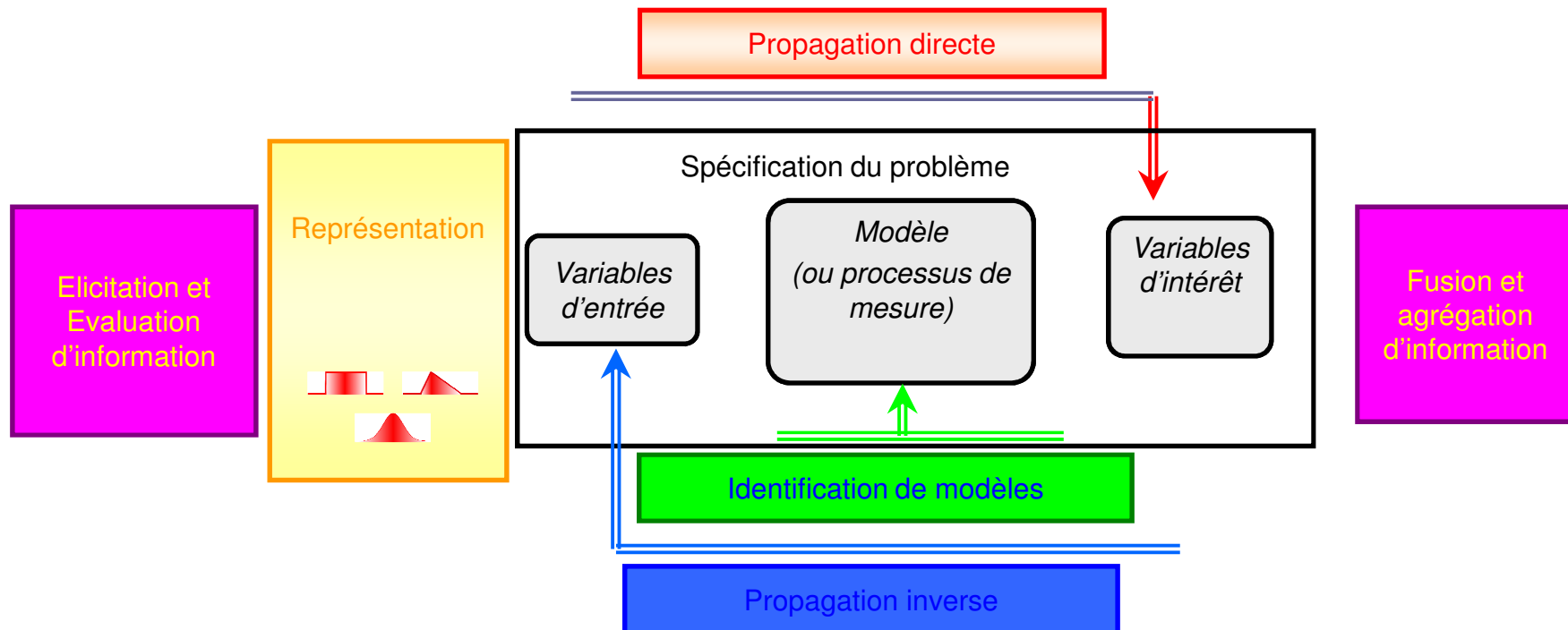
Uniforme



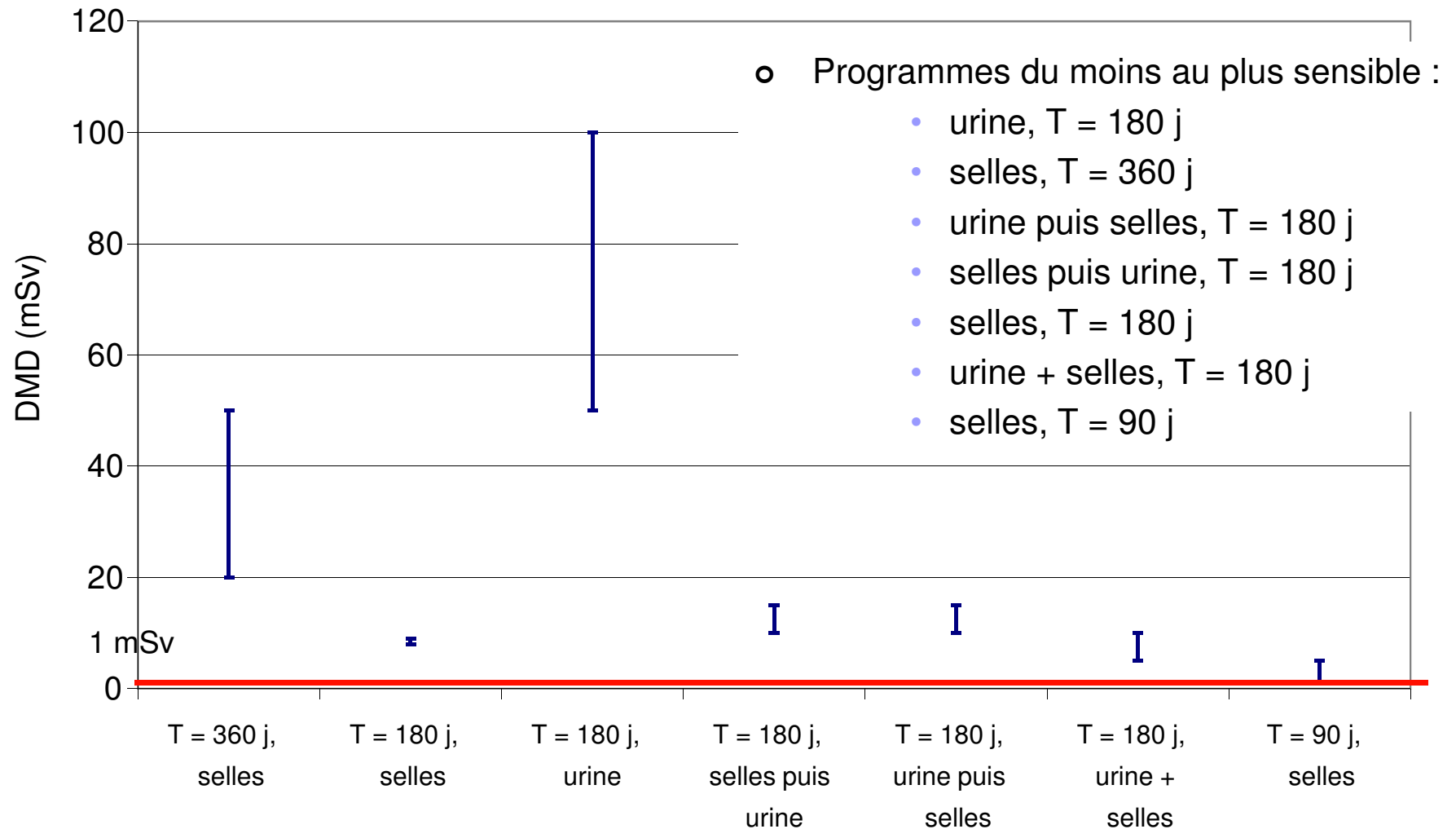
1/uniforme



Outils de représentation et de traitement de l'information



Evaluation d'un programme de suivi dosimétrique (Thèse IRSN&Areva d'Estelle Davesne)



Biomarqueurs et modélisation du risque

Conclusions

- Décrire et prédire la toxicocinétique d'une substance
- Etudier la variabilité individuelle
- Prendre en compte des facteurs non contrôlables
- D'où diverses applications en évaluation des risques

Pour améliorer la compréhension et l'évaluation du risque, utilisation de modèles de représentation et traitement de l'information
(quelques logiciels : SUNSET/IRSN, HyRisk/BRGM, RAMAS/EPA ...)

Travail **interdisciplinaire** et **collaboratif**

conditions de travail, suivi médical, métrologie, biologie, dosimétrie, ...

théorie de l'information (recherche opérationnelle , intelligence artificielle, statistique)

Von Neumann :

« Si les gens ne croient pas que les mathématiques sont simples, c'est uniquement parce qu'ils ne réalisent pas à quel point la vie est compliquée »