

2M11.3170.5

Université de Montréal

Détermination de la dose infantile des polluants environnementaux à
partir des modèles pharmacocinétiques

par

Gohore Bi Goué Denis

11510490
4.007

Département de Santé Environnementale et Santé au Travail

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Etudes Supérieures

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise

ès Sciences (M.Sc.)

en Santé Environnementale et Santé au Travail

Avril, 2004

© Gohore Bi Goué Denis, 2004



WA
5
U58
2004
v.002

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Détermination de la dose infantile des polluants environnementaux à partir des modèles
pharmacocinétiques

présenté par :
Gohore Bi Goué Denis

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Docteur Joseph Zayed, président-rapporteur
Docteur Kannan Krishnan, directeur de recherche
Docteur Robert Tardif, membre du jury

Sommaire

L'exposition des enfants aux contaminants environnementaux diffère de celle des adultes. Cette différence est liée à la fois au taux de contact (taux d'ingestion et taux d'inhalation) et aux paramètres physiologiques et biochimiques qui varient en fonction du stage de développement. Pour tenir compte de ces variations en analyse de risque toxicologique une approche utilisant des facteurs d'incertitude est traditionnellement utilisée pour estimer la dose journalière acceptable. L'objectif de ce travail était de développer des modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PCBP) pour des enfants de divers groupes d'âge et des adolescents applicables à des substances non volatiles afin de déterminer les facteurs de conversion (FC) qui permettent de passer de la dose adulte à celle qui est équivalente chez l'enfant. Pour le développement de ces modèles, des facteurs ontogéniques de certaines isoenzymes ont été combinés aux informations sur les paramètres physiologiques de chaque groupe d'âge. La validation de ces modèles a nécessité l'utilisation de données pharmacocinétiques de substances médicamenteuses qui sont disponibles dans la littérature pour différents groupes d'âge d'intérêt. La méthode d'estimation de FC basée sur la modélisation PCPB développée dans ce projet de recherche a été comparée avec des méthodes présentement utilisées dans les milieux pharmaceutique et biomédical. Ces méthodes sont les règles de Young (Y), de Clark (C), de Fried (F) et la méthode de calcul basée sur la surface corporelle (SA). Alors que la méthode Y donne des valeurs de 1.3 et 0.94 respectivement pour les enfants et les adolescents, la règle de C, quant à elle, génère un facteur de 1 chez tous les groupes d'âge. En ce qui concerne la méthode F, des valeurs de 8 et 3 ont été calculées chez les nouveau-nés et les jeunes enfants. La méthode de SA génère des facteurs de

0.41, 0.49 et 0.75 respectivement pour les nouveau-nés, les jeunes enfants et les adolescents. Les valeurs des FC obtenues à partir de modèle PCBP sont inférieures à 1, pour tous les groupes d'âge excepté les nouveau-nés pour lesquels on obtient des valeurs de 2.5 pour les substances faiblement métabolisées par les isoenzymes de faibles facteurs de conversion ontogénique de la clairance intrinsèque adulte et enfant (ISF). Ce qui différencie substantiellement la nouvelle méthode proposée aux méthodes préexistantes est le fait qu'elle tienne compte des enzymes impliquées dans la biotransformation des xénobiotiques et de leur ontogenèse. Dans tous les cas, les résultats obtenus montrent que les FC calculés sont inférieurs à 3.2 correspondant à la composante pharmacocinétique du facteur d'extrapolation conventionnellement utilisé dans le calcul de la dose journalière acceptable (DJA) en analyse de risque toxicologique. Les modèles PCBP et la méthode d'estimation des FC développés dans ce projet seront sans aucun doute des outils pertinents dans l'analyse de risque des polluants environnementaux chez les enfants.

Mots-clés : Analyse de risque, modèle PCBP, toxicologie, dose de référence, enfant.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|------|
| PAGE TITRE..... | I |
| IDENTIFICATION DU JURY | II |
| SOMMAIRE..... | III |
| TABLE DES MATIÈRES | V |
| INDEX DES TABLEAUX | IX |
| INDEX DES FIGURES..... | XI |
| LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS..... | XIV |
| REMERCIEMENTS..... | XVII |
| 1- INTRODUCTION GÉNÉRALE | 1 |
| 1.1 Estimation de l'exposition externe en fonction de l'âge..... | 3 |
| 1.1.1 Dose d'exposition par inhalation. | 4 |
| 1.1.2 Dose d'exposition orale..... | 6 |
| 1.1.2.1 Estimation de la dose d'exposition orale pour des substances dissoutes dans le lait maternel..... | 7 |
| 1.1.2.2 L'estimation de l'exposition découlant de l'ingestion d'eau potable | 8 |
| 1.1.3 Dose d'exposition dermale..... | 9 |
| 1.2 Estimation de l'exposition interne | 12 |
| 1.2.1 Modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PCBP)..... | 14 |
| 1.2.1.1 Représentation du modèle..... | 17 |
| 1.2.1.1.1 Représentation conceptuelle..... | 17 |

| | | |
|------------------|---|----|
| 1.2.1.1.2 | Représentation fonctionnelle..... | 19 |
| 1.2.1.1.2.1 | Distribution limitée par la perfusion | 20 |
| 1.2.1.1.2.2 | Distribution limitée par la diffusion..... | 21 |
| 1.2.1.1.2.3 | Métabolisme..... | 22 |
| 1.2.1.1.2.4 | Échange pulmonaire..... | 23 |
| 1.2.1.1.2.5 | Concentration veineuse | 24 |
| 1.2.1.2 | Paramétrisation..... | 24 |
| 1.2.1.2.1 | Paramètres physiologiques..... | 25 |
| 1.2.1.2.2 | Paramètres physico-chimiques..... | 25 |
| 1.2.1.2.2.1 | Estimations <i>in vivo</i> | 26 |
| 1.2.1.2.2.2 | Estimations <i>in vitro</i> | 26 |
| 1.2.1.2.2.3 | Estimations <i>in silico</i> | 27 |
| 1.2.1.2.3 | Paramètres biochimiques | 27 |
| 1.2.1.3 | Simulation | 29 |
| 1.2.1.4 | Validation..... | 29 |
| 1.2.2 | Modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PCBP) chez les enfants | 29 |
| 1.3 | Problématique | 31 |
| 1.4 | Objectifs | 32 |
| 2-ARTICLE I..... | | 33 |
| Sommaire | | 35 |
| 2.1 | Introduction..... | 36 |
| 2.2 | Méthodologie | 39 |
| 2.2.1 | Choix des substances à modéliser..... | 39 |
| 2.2.1.1 | Théophylline | 39 |
| 2.2.1.2 | Fentanyl..... | 40 |
| 2.2.2 | Représentation conceptuelle des modèles..... | 40 |

| | | |
|-------------------|--|-----|
| 2.2.3 | Paramétrisation des modèles..... | 41 |
| 2.2.3.1 | Volumes tissulaires | 41 |
| 2.2.3.2 | Débits sanguins tissulaires | 42 |
| 2.2.3.3 | Les paramètres biochimiques..... | 43 |
| 2.2.3.4 | Les paramètres physico-chimiques | 48 |
| 2.2.4 | Simulation | 49 |
| 2.2.5 | Validation des modèles | 49 |
| 2.2.5.1 | Théophylline | 50 |
| 2.2.5.2 | Fentanyl..... | 50 |
| 2.2.6 | Estimation des facteurs de conversion des doses adultes aux doses chez les enfants | 51 |
| 2.3 | Résultats | 53 |
| 2.3.1 | Validation des modèles | 53 |
| 2.3.2 | Théophylline | 53 |
| 2.3.3 | Fentanyl..... | 53 |
| 2.3.4 | Estimation des facteurs de conversion de dose entre adulte et enfant | 54 |
| 2.4 | Discussion | 57 |
| 2.5 | Conclusion | 62 |
| 2.6 | Références | 64 |
| 3-ARTICLE II..... | | 99 |
| Abstract | | 101 |
| 3.1 | Introduction..... | 103 |
| 3.2 | Methodology | 104 |
| 3.2.1 | Young's rule..... | 104 |
| 3.2.2 | Fried's rule | 105 |
| 3.2.3 | Clark's rule..... | 105 |

| | | |
|------------------------------|--|-----|
| 3.2.4 | Body surface adjustment | 106 |
| 3.2.5 | Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models..... | 106 |
| 3.3 | Results..... | 109 |
| 3.4 | Discussion | 110 |
| 3.5 | Conclusion | 112 |
| 3.6 | Reference..... | 113 |
| 4- DISCUSSION GÉNÉRALE | | 128 |
| 5- BIBLIOGRAPHIE | | 136 |

INDEX DES TABLEAUX

1. INTRODUCTION GENERALE

| | | |
|------------|---|----|
| Tableau 1. | Taux d'inhalation (m^3/j) en fonction de l'âge..... | 5 |
| Tableau 2. | Volume de lait maternel ingéré chez les enfants de moins d'un an..... | 8 |
| Tableau 3. | Taux d'ingestion d'eau (IR) pour divers groupes d'âge..... | 9 |
| Tableau 4. | Surface corporelle (SC) en fonction de l'âge..... | 11 |

2. ARTICLE I

| | | |
|------------|--|----|
| Tableau 1. | Volumes (L) des compartiments tissulaires des modèles PCBP calculés pour les différents groupes d'âge..... | 72 |
| Tableau 2. | Débit sanguin hépatique en fonction de l'âge..... | 73 |
| Tableau 3. | Débit sanguin (L/h) de tissus inclus dans les modèles | 74 |
| Tableau 4. | Différents facteurs d'extrapolation en fonction de l'âge | 75 |
| Tableau 5. | Équations et valeurs décrivant la composition de différents tissus en eau et en lipides..... | 76 |
| Tableau 6. | Coefficients de partage tissu: sang utilisés dans le modèle..... | 77 |
| Tableau 7. | Clairance totale de théophylline prédite et mesurée pour différents groupes d'âge..... | 78 |
| Tableau 8. | Clairance totale de fentanyl prédite et mesurée pour différents groupes d'âge..... | 79 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Tableau 9 | Facteurs de conversion de la dose adulte (mg/kg) à une dose équivalente chez les enfants pour des substrats des isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 calculés pour des clairances intrinsèques adultes de 5 à 100000 L/h..... | 80 |
|-----------|--|----|

3. ARTICLE 2

| | | |
|----------|---|-----|
| Table 1. | Body weights and body surface areas for various age groups..... | 116 |
| Table 2. | Tissue volumes used in the model..... | 117 |
| Table 3. | Blood flows used in PBPK model for fentanyl..... | 118 |
| Table 4. | Blood flows used in PBPK model for theophylline..... | 119 |
| Table 5. | Tissue:blood partition coefficients..... | 120 |
| Table 6. | Infant scaling factor (ISF)..... | 121 |

INDEX DES FIGURES

1. INTRODUCTION

| | | |
|-----------|---|----|
| Figure 1. | Poids corporel en fonction de l'âge..... | 6 |
| Figure 2. | Facteur de conversion en fonction de l'âge pour une exposition par voie d'inhalation..... | 6 |
| Figure 3. | Facteur de conversion en fonction de l'âge pour une exposition orale. | 9 |
| Figure 4. | Facteurs de conversion en fonction de l'âge pour une exposition dermale. | 11 |
| Figure 5. | Représentation conceptuelle d'un modèle PCBP. | 18 |
| Figure 6. | Schéma d'un compartiment d'un modèle PCPB où la distribution est limitée par la perfusion..... | 19 |
| Figure 7. | Compartiment d'un modèle PCPB où la distribution est limitée par la diffusion de la substance. | 20 |

2. ARTICLE I

| | | |
|-----------|--|----|
| Figure 1. | Profil des concentrations sanguines simulées et observées de la théophylline (8 mg/kg, iv, 1h) chez des nouveau-nés..... | 83 |
| Figure 2. | Profil des concentrations sanguines simulées et observées de la théophylline (3,2 mg/kg, iv, 5 min) chez des enfants âgés de 2 ans. | 84 |
| Figure 3. | Profil des concentrations sanguines simulées et observées de la théophylline (3,2 mg/kg, iv, 5 min) chez des enfants âgés de 10 ans..... | 85 |

| | | |
|------------|--|----|
| Figure 4. | Profil des concentrations sanguines simulées et observées de la théophylline (4 mg/kg, iv, 40 min) chez des adultes..... | 86 |
| Figure 5. | Profil des concentrations sanguines simulées et observées du fentanyl (10.5 µg/kg, iv, 1h puis 1.5 µg/kg/h, iv, 60 h) chez des nouveau-nés..... | 87 |
| Figure 6. | Profil des concentrations sanguines simulées et observées du fentanyl (31 µg/kg, iv, 2 min) chez des enfants âgés de 6 mois..... | 88 |
| Figure 7. | Profil des concentrations sanguines simulées et observées du fentanyl (150 µg/min, iv, 5 min) chez des adultes. | 89 |
| Figure 8. | Profil des concentrations sanguines simulées et observées du fentanyl (100 µg/kg, iv, 2 min) chez des adultes. | 90 |
| Figure 9. | Profil de la concentration sanguine d'un substrat hypothétique du CYP1A2 à faible clairance intrinsèque (i.e., 10 L/h chez l'adulte) en utilisant le modèle PCBP de la théophylline (20 mg/kg, iv, 48 h) pour différents groupes d'âge (nouveaux-nés, 6 mois, 2 ans, 10 ans, et adultes). | 91 |
| Figure 10. | Profil de la concentration sanguine d'un substrat hypothétique du CYP1A2 à forte clairance intrinsèque (i.e., 1000 L/h chez l'adulte) en utilisant le modèle PCBP de la théophylline (20 mg/kg, iv, 48 h) pour différents groupes d'âge (nouveau-nés, 6 mois, 2 ans, 10 ans, et adultes)..... | 92 |
| Figure 11. | Profil de la concentration sanguine d'un substrat hypothétique du CYP3A4 à faible clairance intrinsèque (i.e., 10 L/h chez l'adulte) en utilisant le modèle PCBP du fentanyl (20 mg/kg, iv, 48 h) pour différents groupes d'âge (nouveaux-nés, 6 mois, 2 ans, 10 ans, et adultes). | 93 |
| Figure 12. | Profil de la concentration sanguine d'un substrat hypothétique du CYP3A4 à forte clairance intrinsèque (i.e., 1000 L/h chez l'adulte) en utilisant le modèle PCBP du fentanyl (20 mg/kg, iv, 48 h) pour différents groupes d'âge | |

| | |
|--|----|
| (nouveaux-nés, 6 mois, 2 ans, 10 ans, et adultes). | 94 |
|--|----|

1- ARTICLE II

| | |
|---|-----|
| Figure 1. Adult-to-newborn dose conversion factors according to the different methods of estimation..... | 124 |
| Figure 2. Adult-to-infant dose conversion factors according to the different methods of estimations..... | 125 |
| Figure 3. Adult-to-preschooler dose conversion factors according to the different methods of estimations. | 126 |
| Figure 4. Adult-to-highschooler dose conversion factors according to the different methods of estimations. | 127 |

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

| | |
|-----------------------------|--|
| $\delta A_l / \delta t$ | taux de changement de la substance dans le tissu pulmonaire (mg/h) |
| $\delta A_{mc} / \delta t$ | taux de changement de la substance dans la matrice cellulaire (mg/h) |
| $\delta A_{met} / \delta t$ | taux de changement de métabolisme |
| $\delta A_{mst} / \delta t$ | taux de changement de la substance dans le sous-compartiment sanguin du tissu (mg/h) |
| $\delta A_t / \delta t$ | taux de changement de la substance dans un compartiment tissulaire (mg/h) |
| δt | incrément de temps |
| A | fraction de la substance absorbée |
| A/C | adulte/enfant |
| ACSL | advanced continuous Simulation Language® |
| A_i_t | quantité de produit chimique dans un compartiment i au temps t |
| AT | temps moyen d'exposition |
| A_{t-1} | quantité de produit chimique dans un compartiment i au temps précédent (mg) |
| BW | poids corporel (Kg) |
| Ca | concentration artérielle (mg/L) |
| Calv | concentration alvéolaire (mg/L) |
| Ci | concentration de la substance dans le médium (mg/L) |
| Cinh | concentration inhalée ou environnementale (mg/L) |
| CL_{int} | clairance intrinsèque (mg/h) |
| Cl | clairance totale d'une substance |
| CLh | clairance hépatique |
| Cm | concentration mesurée |
| Cp | concentration veineuse prédite |
| Css | concentration à l'état stationnaire |
| Cv | concentration tissulaire (mg/L) |
| Cvt | concentration veineuse tissulaire (mg/L) |
| Dt | constante de diffusion (L/h) |
| e | enfant |

| | |
|----------------------|--|
| EF | fréquence d'exposition |
| Eh | extraction hépatique |
| Er | extraction rénale |
| FC | facteur de conversion |
| Fl | fraction de lipide dans le lait estimée à 4% |
| Fup | fraction de protéines libres dans le plasma |
| Fut | fraction de protéines libres dans le tissu |
| H | heure |
| HSF | rapport de poids du foie normalisé au poids corporel enfant-adulte |
| I | petit enfant |
| IR | taux de contact |
| ISF | facteur d'extrapolation de clairance intrinsèque adulte-enfant |
| J | type d'enzyme (p. ex. CYP 2E1) |
| KF | constante d'élimination (hre^{-1}) |
| Km | constante d'affinité Michaëlis-Menten |
| KP | coefficient de perméabilité |
| L | litre |
| Log P _{o:w} | log coefficient de partage n-octanol: eau |
| Lw | poids du foie |
| mg | milligramme |
| N | nouveau-né |
| OSF | facteur ontogénique de l'activité enzymatique adulte-enfant |
| P _b | coefficient de partage sang: air |
| PBPK | pharmacocinétique à base physiologique (identique à PCBP) |
| PCBP | pharmacocinétique à base physiologique |
| P _{o:w} | coefficient de partage octanol: eau. |
| Pt | coefficient de partage |
| P _{t:b} | coefficient de partage tissu: sang |
| Qc | débit cardiaque (L/h) |
| Qh | débit hépatique (L/h) |
| Qp | débit pulmonaire (L/h) |
| Qt | débit sanguin tissulaire (L/h) |

| | |
|------------------|---|
| RB | reste de corps |
| R _{lm} | ratio entre les concentrations de la substance dans le lait et le sérum |
| S1 | substrat 1 |
| S2 | substrat 2 |
| SC | surface corporelle (m ²) |
| TGI | Tractus gastro-intestinal |
| TE | temps d'exposition (h) |
| USEPA | agence américaine pour la protection de l'environnement |
| V _{max} | vitesse maximale de biotransformation d'une substance (mg/h) |
| V _{nl} | fraction de lipide neutre contenue dans un tissu |
| V _{ph} | fraction de phospholipide contenue dans un tissu |
| V _w | fraction de l'eau contenue dans un tissu |

Je dédie ce mémoire à Feu mon père

Remerciements

Je remercie professeur Kannan Krishnan pour m'avoir donné la chance de faire mes premiers pas dans le temple de la recherche scientifique.

Je le remercie pour son encadrement, ses précieux conseils et surtout son enthousiasme à communiquer son savoir.

Dr Krishnan, que dieu vous bénisse.

Je remercie docteur Sami Haddad pour son concours inestimable dans la réalisation de ce travail.

Je remercie mes collègues de laboratoire Andy et Karine pour leur apport indéniable.

Je remercie Aicha Diakité pour avoir facilité mon intégration dans ce département mais aussi pour sa grande gentillesse et son support.

Aicha que le seigneur te soit reconnaissant.

Je remercie mes amis Kafui Houennassou, et Berro Salah pour le soutien moral qu'ils m'ont apporté.

Et enfin je remercie tout le personnel du département de santé environnementale et santé au travail.

CHAPITRE PREMIER :

1- INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. Introduction

La nécessité de distinguer la quantification de l'exposition aux substances chimiques entre les enfants et les adultes se fait de plus en plus sentir en analyse de risque toxicologique (Williams *et coll.* 2003). Cette nécessité est due à plusieurs facteurs, entre autre à l'immaturation et la stature plus petite de l'enfant (Chance et Harmsen 1998; U.S. EPA 2002) et aux différences de comportements et d'activités. Plusieurs études se sont penchées sur cette préoccupation. Des études effectuées aux États-Unis ont démontré que les enfants passent en moyenne 19 h/j à l'intérieur (i.e., maisons, écoles, etc.), le 95^e centile y passe 24 h/j, alors qu'en moyenne 3 h/j sont passées à l'extérieur (Timmer *et coll.* 1985). Ces études démontrent aussi que le risque toxicologique relié aux expositions intérieures est plus élevé chez les enfants que chez les adultes, en raison des différences au niveau du taux d'inhalation.

Parmi les autres études qui se sont penchées sur l'estimation de la dose d'exposition des enfants, il y a les études pharmacocinétiques et celles qui mettent en relief les caractéristiques physiologiques pouvant influencer la dose potentielle ou interne d'un xénobiotique chez l'enfant (Dorne *et coll.* 2001; U.S. EPA 2002; Clewell *et coll.* 2002; Ginsberg *et coll.* 2002, 2004; Price *et coll.* 2003; Hattis *et coll.* 2003). Malgré ces efforts pour évaluer l'exposition potentielle et interne des enfants, la dose de référence c'est-à-dire la dose à laquelle une population donnée, dans le cas présent les enfants, peut être exposée sans risque pour la santé durant toute une vie est toujours déterminée à partir de la dose adulte. En d'autres mots, il n'existe en ce moment que très peu de guides d'évaluation de risque pour les enfants. Dans cette partie, nous tenterons de documenter

les différentes approches permettant d'estimer les différentes doses d'exposition, plus particulièrement chez les enfants.

1.1 Estimation de l'exposition externe en fonction de l'âge

L'exposition externe ou dose potentielle est la dose à laquelle une personne est en contact immédiat dans son environnement. La quantification de cette dose se fait soit par une approche directe qui permet de faire la mesure individuelle de la dose (moniteurs personnels) soit par une approche indirecte. Jusqu'à présent l'approche indirecte s'est avérée être la plus utilisée. Celle-ci fait appel à de modèles ou d'algorithmes qui se basent sur le scénario d'exposition et des valeurs moyennes de différents paramètres qui sont utilisés par défaut comme entrants (i.e., le taux d'ingestion (IR), le pourcentage de substance absorbée (A), la fréquence d'exposition (EF), le temps moyen d'exposition (AT), la durée d'exposition (TE), le poids corporel (BW) et la concentration absorbée (Ci)). Par exemple, pour estimer les doses d'exposition d'un contaminant via l'eau potable ou l'air, le taux d'ingestion ou le taux d'inhalation chez l'adulte de 2 L/j ou 20 m³/j sont retenues alors qu'ils sont de 1 L/j ou 10 m³/j chez l'enfant. Pour les trois principales voies d'exposition (i.e., la voie respiratoire, la voie cutanée, et la voie orale), les doses potentielles sont déterminées en ne prenant en compte que certains paramètres jugés constants et dépendants de l'âge (taux d'ingestion, surface corporelle, le débit respiratoire et la surface corporelle). Dans le cas des autres paramètres, on suppose qu'ils sont identiques pour tous les groupes d'âge. Quel que soit la voie d'exposition, la dose est quantifiée comme le produit de la concentration des polluants dans le médium

d'exposition et le taux de contact normalisé au poids corporel (Jill *et coll.* 1996).

L'équation générale de la dose d'exposition est :

$$Dose = \frac{Ci \times IR \times A \times EF \times ED}{Bw \times AT} \quad [1]$$

où

IR = Taux de contact (taux d'ingestion ou taux d'inhalation),

A = Pourcentage de substance absorbée,

EF = Fréquence d'exposition,

AT = Temps moyen,

ED = Durée d'exposition,

BW = Poids corporel, et

Ci = Concentration d'exposition.

Nous verrons dans les sections suivantes comment cette équation peut varier selon la voie d'exposition et/ou le type de médium ou de substance par l'ajout de certains paramètres ou l'élimination d'autres paramètres.

1.1.1 Dose d'exposition par inhalation.

L'estimation quantitative de l'exposition par voie respiratoire se fait en considérant le taux d'inhalation et le temps d'exposition (Jill *et coll.* 1996). La dose s'exprime de la façon suivante :

$$Dose = \frac{Ci \times IR \times EF \times ED}{Bw \times AT} \quad [2]$$

Pour un même scénario d'exposition, la distribution de la dose d'exposition dans la population est déterminée par le taux d'inhalation et le poids corporel. La variation du taux d'inhalation est liée à l'activité physique, l'âge, et le sexe. Une distribution probabiliste de ce paramètre est bien définie dans la population d'âge supérieure à 6 ans (Jill *et coll.* 1996). Néanmoins, des valeurs guides ont été retenues pour différents groupes d'âge (U.S. EPA 2002). Ces valeurs sont définies pour différents scénarios d'exposition (niveau d'activité, la durée d'exposition etc.). Le tableau 1 et la figure 1 présentent, respectivement, les valeurs du taux d'inhalation et du poids corporel en fonction de l'âge. À partir de ces deux paramètres, différents facteurs de conversion (FC) permettant de passer de la dose adulte à celle de l'enfant sont déterminés selon l'équation suivante :

$$FC = \frac{IR.(enfant)}{IR.(adulte)} \times \frac{Bw.(adulte)}{Bw.(enfant)} \quad [3]$$

La variation de FC en fonction de l'âge est présentée dans la figure 2. Dans cette figure, on peut remarquer que le FC de la dose décroît avec l'âge d'une valeur de 2,3 à 1,8. Cette diminution de FC avec l'âge reflète la diminution graduelle avec l'âge du taux d'inhalation exprimé sur la base du poids corporel (Williams *et coll.* 2003).

Tableau 1.
Taux d'inhalation (m³/j) en fonction de l'âge.

| Age (an) | 0-1 | 1-2 | 3-5 | 6-8 | 9-11 | 12-14 | 15-18 | 19+ |
|-----------|-----|-----|-----|-----|------|-------|-------|------|
| IR/BW (R) | 4,5 | 6,8 | 8,3 | 10 | 14 | 15 | 17 | 15.2 |

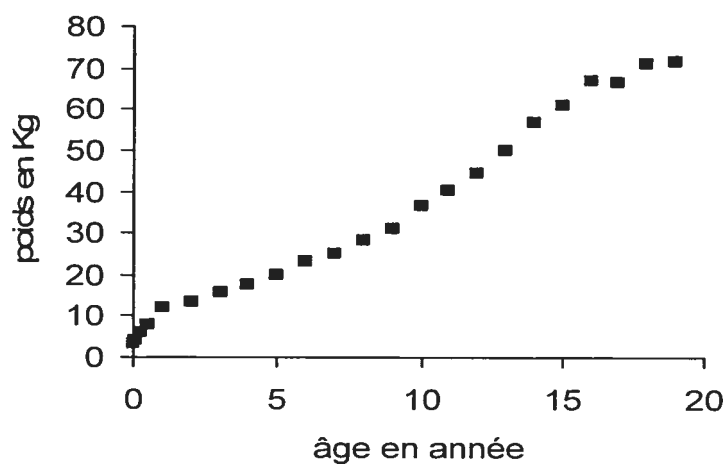


Figure 1. Poids corporel en fonction de l'âge.

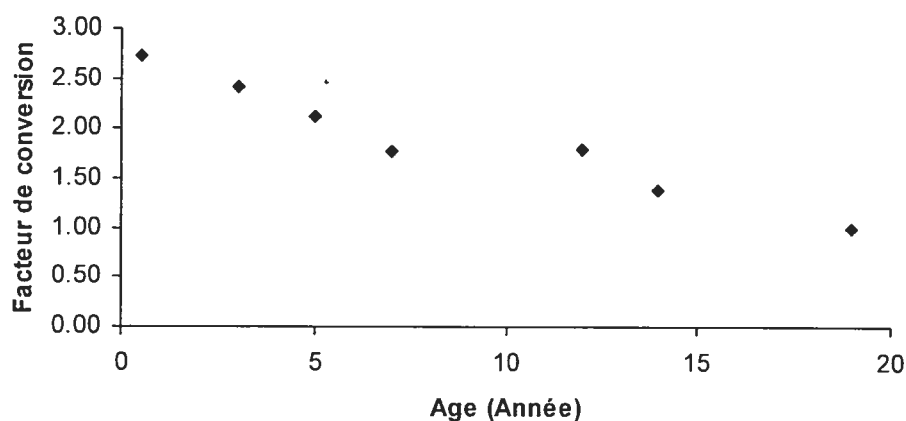


Figure 2. Facteur de conversion en fonction de l'âge pour une exposition par voie d'inhalation.

1.1.2 Dose d'exposition orale

À cause de leurs comportements et habitudes de vie différents (i.e., la géophagie et la tendance à mettre à la bouche tout ce qui leur tombe sous la main), la voie orale présenterait la principale voie d'intoxication des enfants. L'estimation de la dose

potentielle orale dépend de la nature physico-chimique de la substance absorbée ou du véhicule dans lequel le xénobiotique est ingéré (véhicule liposoluble ou hydrosoluble). À titre d'exemple, nous estimons la dose potentielle pour des cas de contamination par le lait maternel et par l'eau de consommation.

1.1.2.1 Estimation de la dose d'exposition orale pour des substances dissoutes dans le lait maternel

Pour une exposition par ingestion de lait maternel, la dose est estimée par l'équation [1]. Si la concentration du contaminant dans le lait est inconnue, on peut déterminer la dose potentielle à partir de la concentration du contaminant dans le plasma de la mère (C_p), de sorte que l'équation devient :

$$Dose = \frac{C_p \times R_{lm} \times Fl \times IR \times A \times EF \times ED}{Bw \times AT} \quad [4]$$

où

R_{lm} = Ratio entre les concentrations de la substance dans le lipide et le sérum maternel et

Fl = Fraction de lipide dans le lait, estimée à 4%.

Le tableau 2 donne les volumes moyens et maximaux de lait maternel ingéré par les enfants de moins d'un an. La quantité de lait ingéré est plus grande chez les nouveau-nés (0 à 6 mois) que les enfants plus âgés.

Tableau 2.
Volume de lait maternel ingéré chez les enfants de moins d'un an.

| | Âge | |
|------------------------------|-----------|------------|
| | 1- 6 mois | 7- 12 mois |
| Volume moyen ingéré (ml/j) | 742 | 688 |
| Volume maximal ingéré (ml/j) | 1033 | 980 |

1.1.2.2 L'estimation de l'exposition découlant de l'ingestion d'eau potable

L'expression de la dose d'exposition découlant de l'ingestion d'eau potable est plus simple à estimer que celle de l'exposition par le lait maternel. De plus, plusieurs données statistiques existent sur le taux d'ingestion de l'eau dans différents groupes d'âge (U.S. EPA 2002). La dose d'exposition par l'eau potable se calcule comme suit :

$$Dose = \frac{Ci \times IR \times A \times EF \times ED}{BW \times AT} \quad [5]$$

Pour un même scénario d'exposition cette dose dépend du taux d'ingestion et du poids corporel. Des facteurs de conversion ont été estimés selon l'équation [3] pour différents groupes d'âge. Le tableau 3 et la figure 3 présentent respectivement les variations du taux d'ingestion et les facteurs de conversion en fonction de l'âge. On peut observer que les facteurs de conversion sont plus élevés dans les groupes d'âge de 0 à 5 ans, et que ce facteur est autour de l'unité chez les adolescents.

Tableau 3.
Taux d'ingestion d'eau (IR) pour divers groupes d'âge.

| Âge (ans) | 0-1 | 1-2 | 3-5 | 12-14 | 15-18 | 19+ |
|-----------|-----|------|------|-------|-------|-----|
| IR (L/j) | 0,3 | 0,61 | 0,87 | 0,8 | 0,97 | 1,4 |

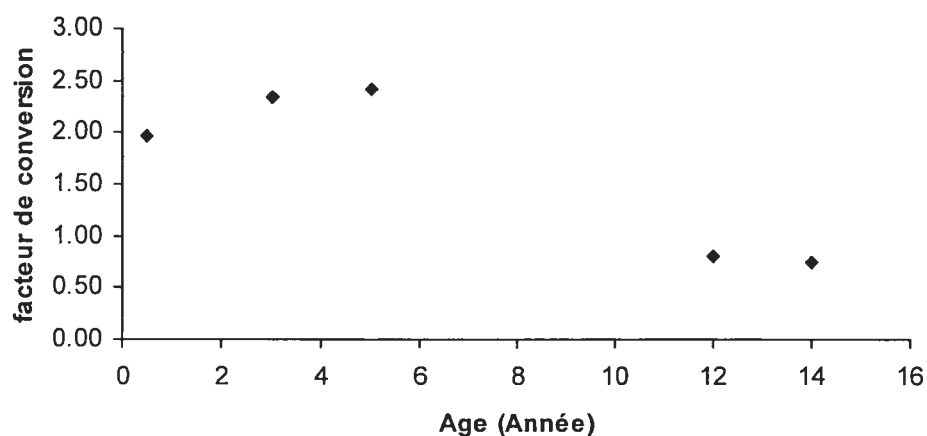


Figure 3. Facteur de conversion en fonction de l'âge pour une exposition orale.

1.1.3 Dose d'exposition dermale

La complexité de la détermination du coefficient de perméabilité (K_p) rend l'estimation de la dose d'exposition cutanée plus difficile comparativement aux autres voies d'exposition. L'absorption cutanée de certaines substances médicamenteuses chez les prématurés et les nouveau-nés de moins d'un mois est bien documentée. Ces études démontrent que l'absorption cutanée est plus importante chez les enfants de ces tranches d'âge à cause de leur peau plus mince et plus vascularisée (Bourin *et coll.* 1993).

Chez les autres groupes d'enfants l'absorption semble être identique (Barrett et Rutter 1994). La formule générale utilisée pour estimer la dose d'exposition cutanée est :

$$Dose = \frac{Ci \times SC \times Kp \times EF \times ED}{Bw \times AT} \quad [6]$$

où

Kp = Coefficient de perméabilité

SC = Surface corporelle exprimée en m^2 .

L'absorption cutanée est dépendante de la constante de perméabilité et de la surface corporelle. Les différences de doses cutanées existantes entre les différents groupes d'âge peuvent être expliquées en grande partie par les différences en surface corporelle et en poids corporel.

L'équation pour déduire les facteurs de conversion permettant de passer de la dose adulte à celle de l'enfant par voie cutanée est la suivante :

$$FC = \frac{SC \cdot (enfant)}{SC \cdot (adulte)} \times \frac{Bw \cdot (adulte)}{Bw \cdot (enfant)} \quad [7]$$

Les différentes valeurs de la surface corporelle et les facteurs de conversion en fonction de l'âge sont présentés respectivement dans la figure 4 et au tableau 4. On constate que le facteur de conversion pour les doses d'exposition cutanées diminue avec l'âge. Cette diminution est liée à l'importance du rapport surface cutanée/poids corporel.

Tableau 4.
Surface corporelle (SC) en fonction de l'âge.

| | | | | | | | | | | |
|----------------------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|
| Age (ans) | 0 | 0,08 | 0,25 | 0,5 | 1 | 3 | 5 | 7 | 12 | 19+ |
| SC (m ²) | 0,23 | 0,26 | 0,32 | 0,4 | 0,47 | 0,62 | 0,73 | 0,88 | 1,25 | 1,73 |

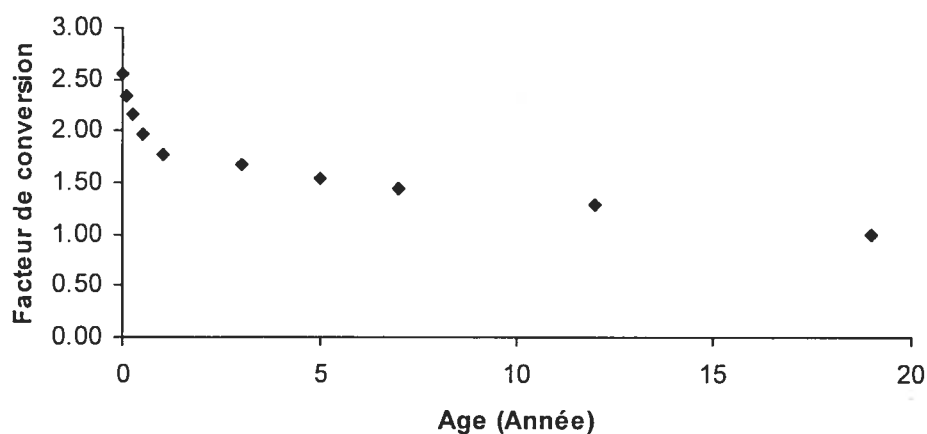


Figure 4. Facteurs de conversion en fonction de l'âge pour une exposition dermale.

En résumé, nous disons que quelle que soit la voie d'exposition, les doses potentielles exprimées sur la base du poids corporel sont plus élevées chez les enfants que chez les adultes. En d'autres mots, selon ces méthodes d'estimation de la dose d'exposition, pour une même concentration de xénobiotiques dans les média de l'environnement, la dose d'exposition en mg/kg est plus élevée chez les enfants que chez les adultes peu importe la voie d'exposition. Le facteur de conversion dose adulte-enfant reste néanmoins inférieur à 3 pour toutes les voies d'exposition. Ces valeurs pourraient être sous estimées quand on prend en compte les autres paramètres telles que la durée

d'exposition, la fréquence d'exposition, etc. Plusieurs études ont démontré que ces paramètres étaient très importants chez les enfants (Chance et Harmsen 1998; U.S. EPA 2002; Timmer *et coll.* 1985). Est-ce que ces facteurs de variation pourraient être les mêmes lorsqu'on estime la dose interne ? Afin de répondre à cette question, une revue des différentes approches permettant d'estimer la dose interne chez les enfants est présentée dans la prochaine section.

1.2 Estimation de l'exposition interne

L'estimation de l'exposition interne est reflétée par la dose ou la concentration de la substance mère ou du métabolite dans le sang ou dans un tissu donné. Le niveau d'exposition interne est influencé par des paramètres physiologiques, physico-chimiques et biochimiques qui varient nécessairement avec l'âge. Ces paramètres influencent les processus pharmacocinétiques tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

Les processus d'absorption gastrique, cutanée et pulmonaire des substances chimiques sont complexes et peuvent être variables selon la substance étudiée. L'extrapolation de ces processus à l'enfant à partir des données de l'adulte est une tâche compliquée (Bourin 1993). Certaines études ont pu établir clairement des différences d'absorption gastrique et cutanée entre les nouveaux-nés et les adultes (Clewel *et coll.* 2002). Par exemple, des substances médicamenteuses tels que la digoxine, le phénobarbital, la D-xylose et la L-arabinose ont des taux d'absorption gastrique plus faibles durant les premiers mois de la vie chez l'humain (Stewart *et coll.* 1987), tandis que l'absorption

dermale de la lidocaïne est beaucoup plus élevée chez le nouveau-né que dans les autres groupes d'âge (Barrett et Rutter 1994).

Au niveau de la distribution, on a remarqué que la liaison aux protéines plasmatiques des xénobiotiques est plus faible chez les enfants, ce qui entraîne une fraction libre plus élevée et par conséquent un plus grand risque de toxicité chez ceux-ci (Clewell *et coll.*, 2002; Ginsberg *et coll.* 2002). Cette faible liaison est expliquée par une concentration plus faible de protéines plasmatique chez les enfants. Un taux de liaisons protéiques plus faible et une plus forte teneur en eau dans le corps; plus particulièrement dans les tissus adipeux, chez l'enfant expliquent les plus grandes valeurs de volume de distribution apparent chez celui-ci comparativement à l'adulte (Bourin 1993).

Quand au métabolisme impliquant par exemple des réaction d'ordre I, certains systèmes enzymatiques sont immatures durant les premiers jours après la naissance d'où une accumulation de certaines substances (i.e., théophylline, diazépam etc.) plus évidente chez les nouveau-nés que chez les adultes (Bourin 1993).

Enfin, au niveau de l'élimination rénale, il faut noter que les capacités de filtration glomérulaire et la fonction tubulaire chez les nouveau-nés sont très inférieures à celle des adultes. Cette immaturité du système rénale accroît la demi-vie de certains xénobiotiques ou de leurs métabolites (Clewell *et coll.* 2002; Alcorn et McNamara 2002a, 2002b).

La dose ou la concentration résultante de tous ces processus (i.e., absorption, distribution, métabolisme et élimination) peut être estimée soit directement par la détermination de la concentration dans une matrice biologique (i.e., sang, urine, etc.), soit indirectement par des modèles mathématiques. Les modèles les plus utilisés sont des modèles compartimentaux classiques qui permettent d'estimer les concentrations dans le sang et non dans un organe donné. Les limites de ces modèles tiennent au postulat selon lequel les effets thérapeutiques ou toxiques observés sont liés à la concentration du principe actif ou du toxique dans le liquide baignant les cellules cibles alors que ces modèles ne sont utilisés que pour estimer les concentrations plasmatiques ou sanguines. Pour pallier à ces inconvénients, on a de plus en plus recours aux modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PCBP). Les modèles PCBP sont des modèles mécanistiques capables d'estimer les doses de la substance mère ou du métabolite dans le sang ou dans un tissu donné, en tenant compte des variations physiologiques, physico-chimiques et biochimiques avec l'âge. Pour une meilleure compréhension de l'estimation des doses internes, l'attention sera portée uniquement à l'utilisation de ces modèles. Le reste de la présente section traitera donc des modèles (PCBP) en se référant aux études pertinentes recensées dans la littérature relatives aux enfants.

1.2.1 Modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PCBP)

Le modèle PCBP est un modèle mathématique, déterministe, mécanistique et numérique. Il est un outil précieux de recherche en analyse de risque toxicologique. Son utilisation permet d'établir une relation entre la dose potentielle d'exposition et la dose interne (i.e., dose tissulaire ou sanguine) (Andersen et *coll.* 1987). Contrairement aux modèles

compartimentaux donnent une estimation de la concentration plasmatique ou sanguine de la substance, les modèles PCBP permettent d'estimer les doses tissulaires ou sanguines d'un organisme exposé à des substances chimiques. Ils visent donc à simuler le profil de la concentration de la substance dans l'organe cible en fonction du temps d'exposition en décrivant les processus d'absorption, de distribution, du métabolisme et d'élimination (ADME) de la substance. Ils prennent en compte les interactions pouvant exister entre les paramètres relatifs à l'organisme (physiologiques et biochimiques) et à la substance (physico-chimiques) pour décrire tous ces processus.

Ces modèles sont donc capables de prédire des processus *in vivo* en se basant sur les paramètres physiologiques propre à l'organisme et les paramètres physico-chimiques caractérisant la substance (Krishnan et Andersen 2001). De plus, la combinaison d'études *in vivo* avec des exercices de modélisation peuvent faciliter la compréhension des mécanismes pharmacocinétiques d'une substance. En effet, ces modèles peuvent nous aider à mieux comprendre les divers phénomènes influençant le profil pharmacocinétique d'une substance. Par exemple, après une simulation, lorsque les valeurs prédites s'éloignent des valeurs expérimentales, cela suggère qu'il y a un ou plusieurs paramètres importants qui ne sont pas considérés ou encore les paramètres sont mal définis. Des hypothèses peuvent alors être émises et vérifiées en laboratoire.

De plus, leur caractère mécanistique, basé sur l'anatomie, la physiologie et la biochimie de l'organisme ainsi que sur les propriétés physico-chimiques du xénobiotique, permet à ces modèles d'être utilisés pour des fins d'extrapolation (i.e., extrapolations entre scénarios d'exposition, entre voies d'absorption, de hautes à faibles doses et entre

espèces) (Krishnan et Andersen 1994). Ce qui fait de ces modèles des outils importants permettant de réduire les incertitudes reliées aux méthodes conventionnelles d'extrapolation des doses d'exposition.

Ces modèles sont de plus en plus développés chez l'adulte pour simuler le profil toxicocinétique de plusieurs polluants environnementaux. Une revue systématique de la littérature révèle que très peu de modèles PCBP ont été développés pour les enfants. Deux études ont pu être recensées : Ginsberg *et coll.* (2004) et Price *et coll.* (2003). Dans l'étude de Ginsberg *et coll.* (2004), des modèles PCBP ont été développés chez le nouveau-né et l'adulte pour simuler la cinétique de la théophylline et de la caféine. Ces modèles étaient destinés à prédire et à comparer la demi-vie et la clairance rénale de ces substances dans les deux groupes d'âge, ainsi qu'à estimer la contribution, de certains isoenzymes dans le métabolisme de la théophylline et de la caféine. Price *et coll.* (2003) ont estimé les facteurs d'extrapolation permettant de passer de la dose adulte du furane à celle de l'enfant. Cette étude s'est limitée aux enfants de plus de 4 ans. Dans ces deux études, le développement des modèles s'est fait selon le schéma général du modèle PCBP qui comprend quatre étapes séquentielles : la présentation conceptuelle et fonctionnelle du modèle, l'estimation des paramètres, la simulation et la validation. Chacune de ces étapes est ici détaillée.

1.2.1.1 Représentation du modèle

1.2.1.1.1 Représentation conceptuelle

La présentation conceptuelle constitue la phase d'identification des organes responsables de la cinétique. Par conséquent, elle demande une bonne connaissance de la physiologie, l'anatomie de l'organisme ainsi que les voies d'exposition et d'élimination. Le modèle PCBP présente le corps humain comme une série de compartiments représentant des organes ou des groupes d'organes interconnectés par le réseau sanguin (i.e., branche artérielle et branche veineuse). Les regroupements se font selon les caractéristiques anatomiques et physiologiques des tissus, ainsi que les caractéristiques physico-chimiques, biochimiques et toxicologiques de la substance chimique (Krishnan et Andersen 1994). Pour la plupart des substances chimiques d'intérêt, les organes suivants ont été identifiés pour développer le modèle PCBP :

- l'organe cible
- les voies d'absorption (poumon, appareil digestif, la peau)
- les tissus où il y a évidence de distribution, métabolisme et/ou l'élimination (foie, poumon, rein)
- les tissus où le débit sanguin, le volume ou la composition peut mener à une accumulation de la substance (tissus adipeux, tissus richement perfusés, tissus faiblement perfusés).

Chacun des compartiments sélectionnés est caractérisé par des paramètres physiologiques et physico-chimiques spécifiques. La somme de tous les volumes de ces compartiments représente 91% du poids corporel. Le reste des tissus soit 9%, représente

les tissus peu irrigués (les phanères, et les os), et n'ont essentiellement pas d'influence sur la cinétique d'une substance. La figure 5 représente un schéma général du modèle.

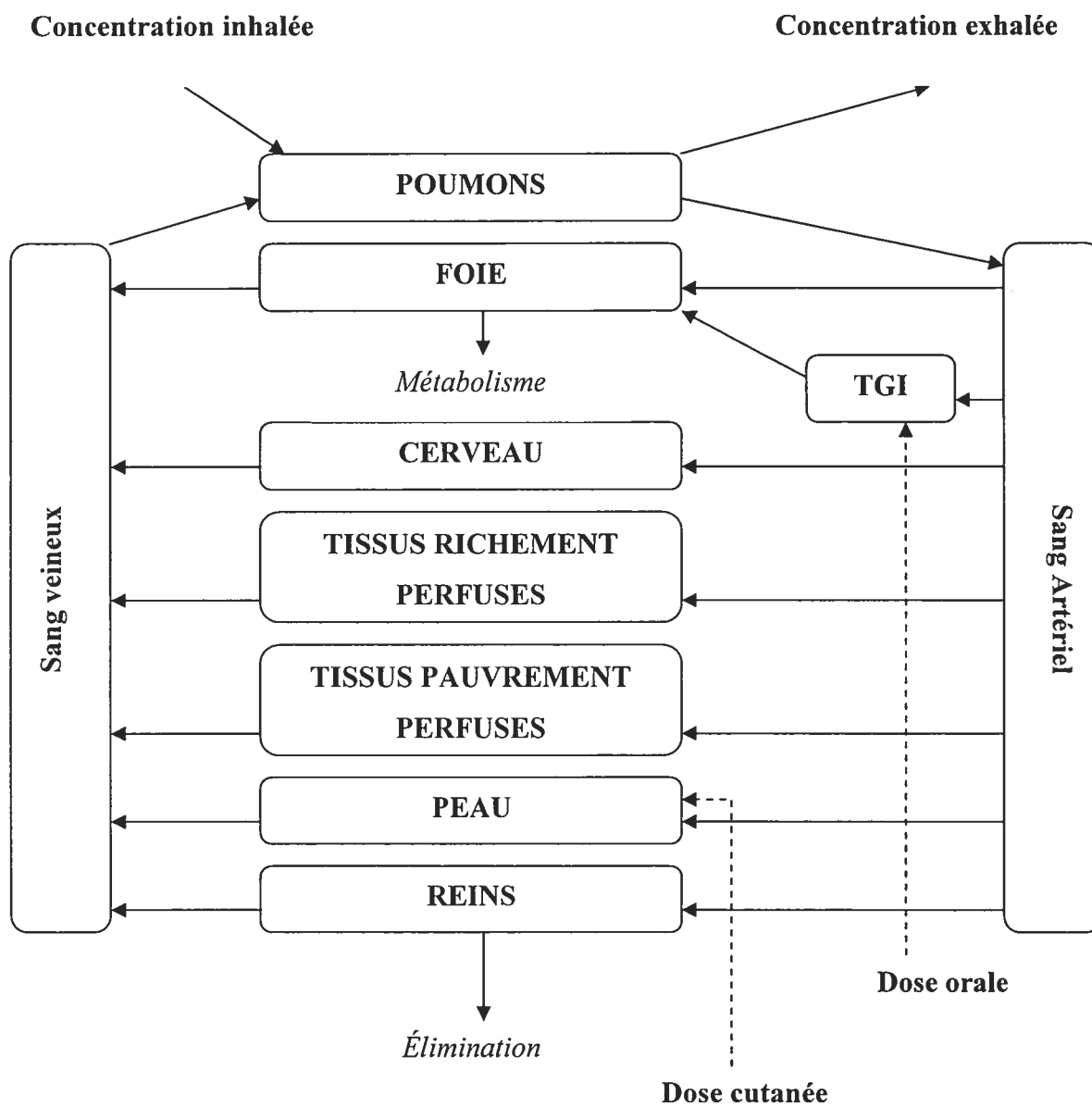


Figure 5. Représentation conceptuelle d'un modèle PCBP.

1.2.1.1.2 Représentation fonctionnelle

La représentation fonctionnelle est l'étape dans laquelle les processus physiologiques, physico-chimiques ou biochimiques expliquant la pharmacocinétique dans le modèle sont décrits par des équations mathématiques.

Chaque compartiment est caractérisé par des équations différentielles de bilan de masse, qui représentent le taux de changement de la quantité d'un produit dans le compartiment en fonction du temps. Ce bilan de masse peut être décrit soit par un processus de distribution limité par la perfusion sanguine (Figure 6), soit alors par un processus de distribution limité par la diffusion du produit au travers d'une membrane cellulaire (Figure 7) et ceci dépend des caractéristiques physico-chimiques du produit (Krishnan et Andersen 1994).

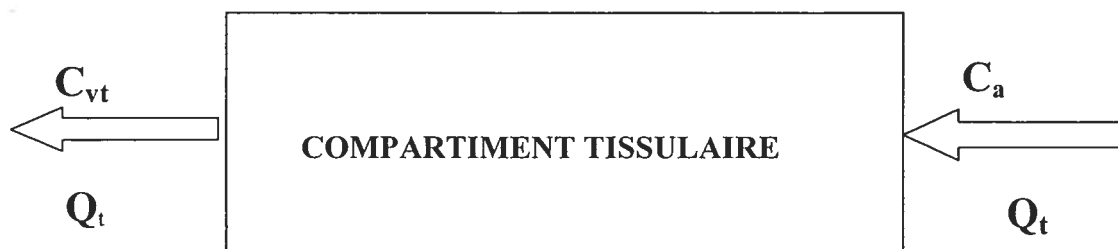


Figure 6. Schéma d'un compartiment d'un modèle PCPB où la distribution est limitée par la perfusion (C_t = Concentration tissulaire, Q_t = Débit sanguin au compartiment, C_a = Concentration artérielle, C_{vt} = Concentration veineuse tissulaire).

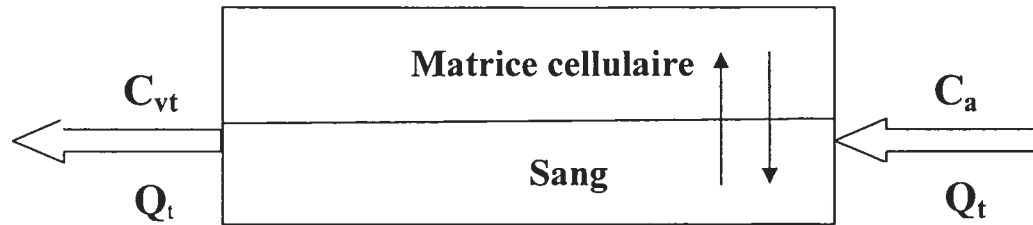


Figure 7. Schéma d'un compartiment d'un modèle PCPB où la distribution est limitée par la diffusion (C_t = Concentration tissulaire, Q_t = Débit sanguin au compartiment, C_a = Concentration artérielle, C_{vt} = Concentration veineuse tissulaire).

1.2.1.1.2.1 Distribution limitée par la perfusion

Pour les substances dont la diffusion à travers les membranes cellulaires est beaucoup plus élevée que le débit sanguin au tissu, l'accumulation dans le tissu sera essentiellement limitée par le débit sanguin tissulaire (figure 6). Pour ces substances, la quantité entrant dans le tissu est dépendante de la concentration artérielle et du débit sanguin perfusant le tissu. Quant à la quantité de substances sortant dans le tissu, elle est dépendante de la concentration veineuse et du débit sanguin au tissu. L'équation différentielle de bilan de masse dans ce cas est :

$$\frac{\delta At}{\delta t} = Q_t C_a - Q_t C_{vt} \quad [10]$$

où

$$\frac{\delta At}{\delta t} = \text{Taux de changement de la quantité de produit dans le tissu (mg/h).}$$

1.2.1.1.2.2 Distribution limitée par la diffusion

La distribution limitée par la diffusion est reliée à l'hydrophilicité et aux hauts poids moléculaires de la substance qui tendent à diminuer la diffusion au travers des membranes.

Comme on peut voir dans la figure 7, le compartiment est divisé en deux sous-compartiments : la matrice cellulaire et un sous-compartiment sanguin. Le taux de changement de la quantité de produit dans la matrice cellulaire ($\frac{\delta Amc}{\delta t}$, en mg/h) est estimé par la différence entre le taux d'entrée et le taux de sortie de la substance dans le sous-compartiment comme décrit dans l'équation différentielle de bilan de masse suivante :

$$\frac{\delta Amc}{\delta t} = Dt \cdot Cvt - Dt \cdot \frac{Ct}{Pt} \quad [8]$$

où

Dt = Constante de diffusion cellulaire (L/h),

Cvt = Concentration veineuse de la substance dans le sous compartiment sanguin (mg/L),

Ct = Concentration tissulaire (mg/L) et

Pt = Coefficient de partage tissu : sang

Le taux de changement de la quantité de substance que l'on retrouve dans le sous compartiment sanguin du tissu ($\frac{\delta Ast}{\delta t}$, mg/h) est estimé par : 1) le taux de substance entrant dans le tissu qui dépend de la concentration artérielle (Ca , mg/L) et du débit sanguin arrivant au tissu (Qt , L/h), 2) le taux de substance sortant du tissu qui est défini

par la concentration veineuse sortant du compartiment (C_{vt}) et le débit sanguin tissulaire (Q_t), et 3) du taux de diffusion vers la matrice cellulaire.

L'équation différentielle décrivant ceci est comme suit :

$$\frac{\delta A_{st}}{\delta t} = Q_t C_a - Q_t C_{vt} - \frac{\delta A_{mc}}{\delta t} \quad [9]$$

1.2.1.1.2.3 Métabolisme

Dans un tissu où le métabolisme a lieu, il faut ajouter un terme qui décrit ce processus.

Dans un compartiment où une substance est métabolisée et que sa distribution est limitée par la perfusion, l'équation différentielle de bilan de masse est décrite de la façon suivante :

$$\frac{\delta A_t}{\delta t} = Q_t C_a - Q_t C_{vt} - \frac{\delta A_{met}}{\delta t} \quad [11]$$

où

$$\frac{\delta A_{met}}{\delta t} = \text{Taux de métabolisme (mg/h)}.$$

Le taux de métabolisme peut être décrit, entre autres, par un processus de premier ordre ou un processus saturable. Dans chacun de ces cas, le taux de métabolisme est décrit par les équations suivantes :

Premier ordre :

$$\frac{\delta A_{met}}{\delta t} = K_f \times C_{vt} \times V_t \quad [12]$$

Processus saturable :

$$\frac{\delta A_{met}}{\delta t} = \frac{V_{max} \times C_{vt}}{K_m + C_{vt}} \quad [13]$$

où

K_f = Constante d'élimination de premier ordre (h^{-1}),

V_{max} = Vitesse maximale de métabolisme de la substance (mg/h), et

K_m = Constante d'affinité de Michaëlis-Menten (mg/L) correspondant à la concentration de la substance lorsque la vitesse de métabolisme est équivalente à la moitié de la V_{max} .

1.2.1.1.2.4 Échange pulmonaire

Pour les substances volatiles, l'équation décrivant le taux de changement au niveau du poumon est la suivante :

$$\frac{\delta A_l}{\delta t} = Q_p C_{inh} + Q_c C_v - Q_p C_{alv} - Q_c C_a \quad [14]$$

où

$\frac{\delta A_l}{\delta t}$ = Taux de changement de la quantité de produit dans le tissu pulmonaire (mg/h),

C_{alv} = Concentration alvéolaire (mg/L).

C_{inh} = Concentration inhalée ou environnementale de la substance (mg/L),

C_v = Concentration veineuse de la substance (mg/L),

Q_c = Débit cardiaque (L/h), et

Q_p = taux de ventilation alvéolaire (L/h).

En assumant l'état stationnaire dans les poumons (i.e., le taux d'entrée est égale au taux de sortie), l'équation [14] permet de déterminer la concentration artérielle. Dans cette situation, on pose :

$$\frac{\delta A_I}{\delta t} = 0 \quad [15]$$

et la concentration artérielle est obtenue en réarrangeant l'équation [14] et [15] de la façon suivante :

$$C_a = \frac{Q_p C_{inh} + Q_c C_v}{Q_c + Q_c / P_b} \quad [16]$$

où P_b = coefficient de partage sang:air

1.2.1.1.2.5 Concentration veineuse

La concentration veineuse est calculée comme la somme des taux de substances sortant de chacun des compartiments du modèle PCBP divisée par le débit cardiaque. Son expression est la suivante :

$$C_v = \frac{\sum Q_t C_{vt}}{Q_c} \quad [17]$$

1.2.1.2 Paramétrisation

Plusieurs paramètres entrent dans les différentes équations du modèle PCBP. Ces paramètres sont catégorisés en trois types de paramètres: 1) les paramètres physiologiques représentés par le débit sanguin tissulaire et le volume sanguin tissulaire; 2) les paramètres biochimiques qui représentent les constantes de biotransformation, de liaisons aux macromolécules et d'excrétion; et finalement 3) les paramètres physico-

chimiques qui caractérisent la substance d'intérêt sont représentés principalement par les coefficients de partage (tissu: plasma et tissu :air).

1.2.1.2.1 Paramètres physiologiques

Les débits sanguins aux différents compartiments, les volumes des différents tissus et le débit cardiaque sont des paramètres importants dans un modèle PCBP. Pour les modèles destinés aux substances volatiles, il faut aussi considérer le taux de ventilation alvéolaire. Ces paramètres sont disponibles dans la littérature pour de nombreux mammifères (Adolph 1949; Caster *et coll.* 1956; Domench *et coll.* 1969; IRCP 1975; Arms et Travis 1988; Ross *et coll.* 1991; Travis et Hattemer-Frey 1991; Brown *et coll.* 1997). Lorsque ces paramètres ne sont pas disponibles, il est possible de les estimer à l'aide d'équations allométriques validées (Mordenti et Chappel 1989; Krishnan et Andersen 1991) ou encore de les mesurer au laboratoire.

1.2.1.2.2 Paramètres physico-chimiques

Les principaux paramètres physico-chimiques utilisés dans les modèles PCBP sont les coefficients de partages (i.e., coefficients de partage sang : air et coefficients de partage tissu : sang). Ils représentent le rapport de concentrations d'une substance entre deux matrices à l'état d'équilibre. Ces paramètres peuvent être obtenus dans la littérature, autrement ils seront déterminés par des méthodes expérimentales (*in vitro* ou *in vivo*) ou des méthodes mathématiques prédictives empiriques ou mécanistiques (*in silico*).

1.2.1.2.2.1 Estimations *in vivo*

La méthode d'estimation des coefficients de partage *in vivo* consiste essentiellement à calculer le rapport des concentrations de deux matrices données (matrices sang-air ou tissu-sang) lorsque ceux-ci sont en état stationnaire. Deux techniques sont couramment utilisées en tenant compte de la nature de la substance chimique. Pour les substances volatiles, les chambres d'inhalations sont employées (Lin *et coll.* 1982; Gargas et Andersen 1989). Pour les substances non volatiles, les méthodes par administrations intraveineuses en infusion continue ou en bolus sont employées (Chen et Gross 1979; Lam *et coll.* 1982; Lin *et coll.* 1982; Gabrielsson *et coll.* 1984; Lindup 1987; Gallo *et coll.* 1987).

1.2.1.2.2.2 Estimations *in vitro*

Il existe essentiellement trois méthodes *in vitro* différentes pour déterminer les coefficients de partage. Pour les substances volatiles, la méthode de fiole à l'équilibre est utilisée, ou l'équilibre se fait entre un homogénat du tissu (ou de sang) et l'air (Nakajima et Sato 1979; Gargas *et coll.* 1989). Pour les substances non volatiles, la méthode de dialyse en équilibre (Lin *et coll.* 1982; Law *et coll.* 1991; Murphy *et coll.* 1995) ou la méthode par ultrafiltration à l'équilibre (Lin *et coll.* 1978; Jepson *et coll.* 1994) sont utilisées. Ces deux méthodes consistent à introduire une certaine quantité de substance dans un système à deux phases, notamment l'homogénat de tissu (ou le sang) et une solution tampon, et de laisser la substance se distribuer jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint. Les concentrations sont ensuite mesurées par scintillation liquide dans les deux phases.

1.2.1.2.2.3 Estimations *in silico*

1.2.1.2.2.3.1 Algorithmes empiriques

Les algorithmes mécanistiques permettent de calculer des coefficients de partages peuvent être déterminés à l'aide d'algorithmes empiriques. Ces équations sont basées sur des corrélations entre des propriétés physico-chimiques de la substance et des données expérimentales portant sur les coefficients de partage

Sang: air ($P_s : a$) et les coefficients de partage tissu: sang (P_t) (Abraham *et coll.* 1985; Parterson et Mackay 1989; Connell *et coll.* 1993). Les inconvénients majeurs de l'utilisation de ces équations sont : (i) leur utilisation est limitée aux substances de la même famille que celles utilisées pour dériver ces équations; et (ii) l'impossibilité de les utiliser pour prédire les coefficients de partage chez une autre espèce puisqu'elles ne reposent sur aucun mécanisme biologique .

1.2.1.2.2.3.2 Algorithmes mécanistiques

Ils calculent les coefficients de partage en prédisant la solubilité dans le tissu et dans le sang en tenant compte de la composition lipidique et aqueuse dans les deux phases (Poulin et Krishnan 1995). Ils tiennent également compte des liaisons protéiques dans les matrices (Poulin et Krishnan 1996).

1.2.1.2.3 Paramètres biochimiques

Les paramètres biochimiques les plus couramment utilisés dans les modèles PCBP sont les constantes K_f utilisées pour quantifier un métabolisme de premier ordre et les constantes pour un métabolisme saturable (V_{max} et K_m) (Krishnan et Anderson 1994).

Le concept de clairance hépatique peut également être utilisé, mais dans ce cas, la connaissance du coefficient d'extraction hépatique de la substance est impérative (Johanson et Naslund 1988; Yamaguchi *et coll.* 1996; Poulin et Krishnan 1998). La détermination des constantes métaboliques se fait par des méthodes *in vivo* et *in vitro* mais elle peut également se faire par des équations empiriques.

La méthode *in vivo* pour la détermination des constantes métaboliques s'appuie sur le modèle PCBP par ajustement de certaines valeurs estimées. Ceci consiste à optimiser les valeurs de ces paramètres dans le modèle PCBP sur des données expérimentales de concentrations sanguines ou tissulaires. Ceci suppose que les valeurs de tous les autres paramètres du modèle sont connues et correctes (Pang *et coll.* 1978; Filser et Bolt 1979; Andersen *et coll.* 1980; Gargas *et coll.* 1986; Gargas et Andersen 1989; Reitz *et coll.* 1990). Les méthodes *in vitro* consistent, quant à elles, à mesurer la vitesse de disparition de la substance ou la vitesse d'apparition du métabolite dans une matrice biologique donnée, précisément dans une composante de la matrice (microsomes, fractions post-mitochondriales ou suspensions de cellules) (Gargas 1991; Krishnan et Andersen 1994). Il est aussi possible de déterminer la valeur des constantes métaboliques à l'aide d'équations empiriques. Ces équations se basent sur des corrélations entre les valeurs expérimentales de ces constantes et certaines propriétés physico-chimiques des substances (i.e., le coefficient de partage n-octanol : eau) (Gargas *et coll.* 1988; Waller *et coll.* 1996; Ishizaki *et coll.* 1997) ou entre les valeurs expérimentales de ces constantes et les facteurs ontogéniques de la clairance hépatique et rénale (Alcorn et McNamara 2002a, 2002b).

1.2.1.3 Simulation

Lorsque toutes les valeurs des différents paramètres sont connues, le modèle est écrit dans un langage propre à un logiciel de simulation, (i.e. ACSL, Scop, CSSL IV, SIMNON, ADSIM et STELLA), à des logiciels de programmation (i.e. Fortran ou Basic) ou dans un tableur (p. ex., Excel®) (Haddad *et coll.* 1996). Lors de la simulation les équations différentielles sont résolues par des méthodes numériques qui utilisent un algorithme approprié (i.e. Gear, Runge-Kutta, Euler).

1.2.1.4 Validation

La validation est la dernière étape qui permet d'assurer que le modèle correspond bien à la réalité. En d'autres termes, c'est dans cette étape que la conformité des valeurs estimées à celles déterminées expérimentalement est évaluée. Elle peut se faire par plusieurs approches dont les plus importantes sont : 1) l'approche par inspection, qui consiste en une comparaison visuelle de la courbe des données simulées et celle des données expérimentales en fonction d'une variable indépendante commune (i.e., le temps); 2) l'approche par divergence, qui consiste à quantifier la différence observée entre les données simulées et expérimentales (Krishnan et Pelekis 1995); et 3) l'approche par tests statistiques (Krishnan et Andersen 1994; Haddad *et coll.* 1995).

1.2.2 Modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PCBP) chez les enfants

Dans les deux études recensées sur la modélisation PCBP chez les enfants, toutes les étapes de développement du modèle ont été respectées mais avec des variances propres à

chaque substance. Price *et coll.* (2003) ont déterminé un facteur de conversion de 1,5 pour les enfants de 6 ans. Ce qui indique que pour une même concentration d'exposition au furane, la valeur de la concentration à l'état stationnaire chez l'enfant de 6 ans est environ 1,5 fois supérieure à celle de l'adulte. En d'autres mots, pour obtenir la même concentration à l'état stationnaire, il faut diviser la concentration environnementale de l'adulte par 1,5. Dans l'étude de Ginsberg *et coll.* (2004) ils ont trouvé des variations de clairance rénale entre les nouveaux-nés et les adultes avec un ratio (adulte/enfant) de 0,88 pour la théophylline et 0,21 pour la caféine. Ces deux études donnent très peu d'informations sur l'estimation de la dose interne chez les enfants.

1.3 Problématique

La dose potentielle est estimée par des algorithmes dont les entrants sont souvent faciles à déterminer. De ce fait, les doses potentielles pour différents groupes d'âge peuvent être estimées. Cependant l'amplitude de variation de doses potentielles entre les différents groupes d'âge ne reflète pas nécessairement celle qui existe pour des doses internes. C'est pour cette raison que plusieurs tentatives ont été menées pour estimer les doses internes dans divers groupes d'âge d'enfants. De telles initiatives nécessitent le développement de méthodes pharmacocinétiques, telles que la méthode basée sur la clairance (Alcorn et McNamara 2002) ou celles basées sur les modèles PCBP (Price *et coll.* 2003, Ginsberg *et coll.* 2004). Par contre l'utilisation de ces approches est très limitée chez les enfants. À ce jour, très peu de modèles ont été développés chez les enfants qui permettraient de déterminer les facteurs de conversion (FC) de la dose adulte (mg/kg) à des doses équivalentes chez les enfants de divers groupes d'âge. Seuls Price *et coll.* (2003) ont estimé un FC pour des enfants de 6 ans pour les substances volatiles et hautement métabolisées. Un autre modèle a été développé pour des enfants (i.e. plus précisément des nouveau-nés) par Ginsberg *et coll.* (2004), qui n'estimait pas le facteur de conversion parce que les valeurs de débits sanguins chez les enfants de 0 à 4 ans sont inexistantes.

Dans le souci de déterminer les FC pour les enfants de divers groupes d'âge, le présent projet propose le développement de modèles PCBP pour des enfants de divers groupes d'âge applicables à des substances non volatiles. Pour atteindre cet objectif, les débits sanguins hépatiques seront estimés chez les enfants de différents groupes d'âges en se

basant sur les données existantes dans la littérature. Et ensuite, les modèles développés seront validés avec des substances médicamenteuses pour lesquels des données expérimentales existent dans la littérature. Une fois développés et validés, ces modèles pourront servir comme outil précieux en analyse de risque toxicologique des contaminants environnementaux chez les enfants.

1.4 Objectifs

L'objectif général de ce projet de recherche était de développer une approche mécanistique pour déterminer les doses infantiles des polluants environnementaux à partir des doses adultes. Pour y parvenir, deux objectifs spécifiques ont été poursuivis : (1) de développer des modèles PCPB permettant d'estimer les doses internes des substances non volatiles chez les enfants de divers groupes d'âge; et (2) de comparer les valeurs de facteurs numériques de conversion de doses adulte-enfant générées par ces modèles PCBP avec les FC provenant des méthodes de calcul de doses des enfants traditionnellement utilisées en milieux pharmaceutiques et biomédicaux. L'utilisation d'une telle approche permettra de réduire l'incertitude existant dans l'estimation des doses journalières acceptables en analyse de risque toxicologique chez les enfants de tous âges.

CHAPITRE DEUXIEME :

2-ARTICLE I

DÉTERMINATION DE LA DOSE INFANTILE À PARTIR DE LA DOSE ADULTE
EN UTILISANT UNE APPROCHE DE MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE
À BASE PHYSIOLOGIQUE

Denis Gohore Bi¹, Sami Haddad², Kannan Krishnan¹

¹Groupe de recherche en toxicologie humaine (TOXHUM) Faculté de médecine,
Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

²Réseau de recherche en santé environnementale, INRS-Institut Armand Frappier,
Montréal, Québec, Canada.

Titre abrégé : Modélisation pharmacocinétique à base physiologique pour prédire la dose
infantile.

Adresse de correspondance : Kannan Krishnan, Département de santé environnementale
et santé au travail, Université de Montréal, 2375 chemin de la Côte Ste-Catherine,
Bureau 4105, Montréal, PQ, Canada, H3T 1A8. Courriel :



Manuscrit sera soumis à la revue : Revue Canadienne de Pharmacologie et Physiologie

Sommaire

L'objectif de cette étude était de développer une approche mécanistique pour déterminer les facteurs de conversion (FC) permettant de passer de la dose adulte à une dose équivalente chez l'enfant en se basant sur l'ontogénie de l'activité intrinsèque hépatique des isoenzymes. Pour ce faire, des modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBCP) qui tiennent compte des changements physiologiques, physico-chimiques et biochimiques avec l'âge ont été développés et validés pour des substances métabolisées par les isoenzymes CYP1A2 (théophylline) et CYP3A4 (fentanyl) chez des humains de groupes d'âges différents (i.e., 0, 0.5, 2, 10 ans et adultes). À l'aide de ces modèles, des FC ont été estimés pour différentes tranches d'âge pour ces deux isoenzymes. Ces estimations démontrent que, pour les substances à faible et moyenne clairance intrinsèque (Cl_{int}), il faut distinguer les enfants des nouveau-nés pour certains groupes d'isoenzyme (i.e. les isoenzymes qui ont des rapports de Cl_{int} (ISF) entre enfants et adultes très faibles tels que l'isoenzyme CYP1A2). Par contre, les FC sont presque identiques (i.e., environ 0.8) pour tous les groupes d'âges lorsque la Cl_{int} adulte est très grande, et ceci indépendamment de l'isoenzyme. Pour les isoenzymes qui auraient une valeur d'ISF très grande, telles que les CYP1E2 et CYP3A4, les facteurs restent inférieurs à l'unité quel que soit la Cl_{int} . L'approche proposée dans cette étude est la première qui permet d'estimer la dose infantile à partir de la clairance intrinsèque et de la dose adulte pour un isoenzyme donné et sera d'une grande utilité en analyse de risque toxicologique chez les enfants.

2.1 Introduction

Jusqu'à présent, la dose d'exposition journalière à laquelle une population donnée peut être exposée durant une vie entière sans risque pour la santé (i.e., dose journalière acceptable ou dose de référence) a toujours été déterminée à partir de celle des adultes, et ce, quel que soit l'âge de la population visée (Carrier et Bard 2003). Or, on sait qu'il peut y avoir des différences de sensibilité toxicologique entre les enfants et les adultes (NRC 1993; Clewell *et al* 2002). Pour tenir compte de ces différences en analyse du risque toxicologique, une approche basée sur les facteurs d'incertitude est traditionnellement utilisée pour estimer la dose journalière acceptable (Carrier et Bard 2003; Williams *et al.* 2003).

Ainsi, un facteur arbitraire de 10 est utilisé pour tenir compte des bases biologiques de la variabilité inter-individuelle ou intra-individuelle (Clewell *et al.* 2002). Cette variabilité est la résultante de plusieurs facteurs : i) les facteurs influençant la dose potentielle tels que le taux d'inhalation et d'ingestion, la fréquence et la durée d'exposition; ii) les facteurs pharmacocinétiques tels que le volume tissulaire, le débit sanguin tissulaire, la liaison protéique, et la clairance qui déterminent le devenir de la substance dans l'organisme, c'est-à-dire l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination; et iii) les facteurs pharmacodynamiques qui, quant à eux, définissent l'effet du xénobiotique sur l'organisme ou sur la cellule cible.

Il est possible de distinguer les groupes d'individus spécifiques tels que les enfants, les vieillards et les femmes enceintes qui apparaissent être plus susceptibles aux polluants

toxiques. Par contre, l'évaluation de l'impact de chacun des facteurs ou groupe de facteurs sur la valeur de la dose journalière acceptable est plus complexe. Ce qui expliquerait le fait qu'on ne trouve que rarement des valeurs de dose journalière acceptable, ou de guides d'analyse de risque, spécifiques aux différents groupes d'âge (i.e., nouveau-né, enfants, adolescents, adultes). On peut remarquer qu'au cours de ces dernières années, il y a eu une augmentation de l'utilisation de données pharmacocinétiques des substances chimiques pour expliquer les différences de sensibilités entre différentes populations (Clewell *et al.* 2002; Ginsberg *et al.* 2002).

Un des outils le plus souvent utilisé pour ceci, et qui permet de bien comprendre les mécanismes expliquant les différences pharmacocinétiques entre des populations est la modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PCBP). Les bases mécanistiques des modèles PCBP permettent de faire des extrapolations inter-espèces et intra-espèces ou de simuler divers scénarios (e.g., extrapolation forte dose à faible dose) ou encore de valider certains paramètres physiologiques (Krishnan et Andersen 1994). Malgré leur caractère réaliste, ces modèles sont très peu développés pour les enfants (Price *et al.* 2003; Ginsberg *et al.* 2004). De plus, aucun de ces modèles n'a pu établir les facteurs de conversion permettant de passer de la dose adulte à celle de l'enfant âgé de moins de 4 ans. Les raisons de cette situation seraient liées au manque de données sur certains paramètres physiologiques tels que les débits sanguins tissulaires chez les enfants.

En plus de ces modèles mathématiques, on peut utiliser des données ontogéniques pour estimer la contribution de certains paramètres au niveau des différences pharmacocinétiques observées entre les adultes et les enfants. Par exemple, les facteurs

d'extrapolation ontogénique de la clairance hépatique ont été estimés pour tenter d'expliquer le mécanisme d'élimination des substances chimiques chez divers groupes d'enfants (Alcorn et McNamara 2000a, 2000b). Cependant, l'utilisation de ces méthodes à des fins de prédiction des doses internes chez les enfants à partir de celles de l'adulte reste limitée. Ces limites sont dues également au manque de données sur le débit sanguin hépatique dans divers groupes d'âge d'enfants.

L'analyse de risque toxicologique bénéficierait d'une approche permettant de déterminer les facteurs de conversion pour passer de la dose adulte à des doses équivalentes chez des enfants de différents groupes d'âge en se basant sur l'ontogénie de l'activité intrinsèque hépatique des isoenzymes. Les objectifs de cette étude étaient donc de (1) développer des modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBCEP) pour divers groupes d'âge incorporant l'algorithme développé par Alcorn et McNamara. (2002b) pour estimer les facteurs d'extrapolation de la clairance intrinsèque adulte-enfant, (2) de valider ces modèles à l'aide des substances pharmaceutiques métabolisées par les isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4, et (3) d'estimer, à l'aide de ces modèles, les facteurs de conversion de la dose adulte à celle de l'enfant de différents groupes d'âge pour des substrats de ces isoenzymes.

2.2 Méthodologie

2.2.1 Choix des substances à modéliser

Les substances choisies sont le fentanyl et la théophylline qui sont des substrats respectifs des isoenzymes CYP3A4, CYP1A2. Le choix de ces substrats et de ces isoenzymes repose sur l'existence de données utiles dans la littérature.

2.2.1.1 Théophylline

La théophylline est utilisée comme antiasthmatique depuis 1937 pour son action broncho-dilatatrice très puissante (Chrzanowski 1976) et dans le traitement de l'apnée respiratoire du nouveau-né pour ses propriétés stimulantes de la respiration. Cette molécule hydrophile [i.e., log du coefficient de partage octanol: eau ($\log P_{o:w}$) = -0,39; estimé à l'aide du logiciel EPI Suite Version 1.67 de Agence Américaine de Protection de l'Environnement] est une diméthylxanthine qui possède une structure proche de celle de la caféine (triméthylxanthine). Dans le plasma de l'adulte et du nouveau-né, on la retrouve liée aux protéines respectivement dans des proportions de $56,4 \pm 3,8$ et $36,4 \pm 3,8$ %, (Aranda *et al.* 1976; Ogilvie 1978). Son volume de distribution ne semble pas changer avec l'âge et le sexe (i.e. 0.5 L/kg); (Ogilvie 1978). Environ 90 % de son élimination hépatique est expliqué par le métabolisme par l'isoenzyme CYP 1A2 (Sarkar et Jackson 1994). L'excrétion rénale représente 10 % et 50 % de sa clairance totale, respectivement chez l'adulte (Dahlqvist *et al.* 1984) et le nouveau-né (Bonati *et al.* 1981). Les quelques rares modèles PCBP existant pour la théophylline n'ont été développés que pour les adultes et les nouveaux-nés (Ginsberg *et al.* 2004).

2.2.1.2 Fentanyl

Le fentanyl en tant qu'agent anesthésiant est largement utilisé à forte dose dans 87% des cas de chirurgies cardiaques (Katz 1993). C'est un dérivé de synthèse de la morphine qui agit spécifiquement sur les récepteurs morphiniques pour induire un effet analgésique. Cette molécule lipophile [i.e., $\log P_{o:w} = 2.98$ à pH physiologique; Mather (1983)] a une fraction libre dans le plasma de seulement 17% (Meuldermans *et al.* 1982; Mather 1983). Sa grande liposolubilité lui confère un grand volume de distribution (Björkman *et al.* 1994). Son coefficient de partage sang: plasma est égal à l'unité (Meuldermans *et al.* 1982). Les études *in vitro* réalisées avec les microsomes hépatiques humains démontrent que le métabolisme se fait essentiellement par le cytochrome P450 et surtout par l'isoforme CYP3A4 (Tateishi *et al.* 1996; Feierman et Lasker 1996). Pour la compréhension de sa pharmacocinétique, des modèles PCBP ont été développés pour l'adulte (Björkman *et al.* 1994, 1998). Aucun modèle PCBP pour cette substance n'existe dans la littérature pour les enfants de différents groupes d'âge.

2.2.2 Représentation conceptuelle des modèles

Les modèles PCBP de chacune des deux substances sont décrits par cinq compartiments (i.e., organes ou les groupes de tissus) interliés par la circulation sanguine (Figure 1). Les compartiments utilisés pour la théophylline sont : le foie pour son rôle de métabolisme, le rein pour son rôle d'élimination, les tissus faiblement perfusés (le muscle et la peau), le tissu adipeux et le restant des tissus. Pour le fentanyl, les compartiments utilisés sont le foie, le cerveau comme organe cible, le tissu adipeux, les tissus faiblement perfusés et un autre compartiment pour les tissus ne faisant pas partir

des groupes de tissus énumérés précédemment. La distribution dans les différents compartiments des deux modèles est limitée par la perfusion.

2.2.3 Paramétrisation des modèles

Les paramètres décrivant les différents processus pharmacocinétiques dans ces modèles sont : (i) les paramètres physiologiques dont le débit cardiaque, les débits sanguins tissulaires et les volumes tissulaires, (ii) les paramètres physico-chimiques dont le coefficient de partage tissu-sang; et enfin (iii) les paramètres biochimiques dont les coefficients d'extraction hépatique (E_h) pour les deux médicaments et le coefficient d'extraction rénale (E_r) pour la théophylline. Les valeurs de ces paramètres ont été obtenues dans la littérature ou estimées à partir de données pertinentes retrouvées dans la littérature. À cet effet, une revue exhaustive de la littérature toxicologique et biomédicale a été effectuée. Les paragraphes suivants donnent les détails sur l'estimation des valeurs de paramètres en fonction de l'âge.

2.2.3.1 Volumes tissulaires

Les équations reliant le poids de différents tissus ou organes en fonction de l'âge ont été développées par Haddad *et al.* (2001) en utilisant les données d'Altman et Dittmer (1962), ICRP (1975) et NRC (1993). Ces équations ont été utilisées pour les modèles de la théophylline et du fentanyl et sont représentées en annexe. Pour déterminer le volume tissulaire, on considère que la densité de chaque organe est équivalente à l'unité.

Pour les compartiments représentant les groupes d'organes, les volumes ont été obtenus en additionnant le volume individuel de chaque tissu. Ainsi le volume des tissus

faiblement perfusés est calculé en combinant le volume des muscles et celui de la peau. Le tableau 1 présente les volumes des compartiments estimés pour 5 différents groupes d'âge (i.e., les nouveaux-nés, 0,5 ans, 2 ans, 10 ans et l'adulte).

2.2.3.2 Débits sanguins tissulaires

Les débits sanguins, pour tous les compartiments, ont été estimés à partir des équations de Price *et al.* (2003) à l'exception du compartiment du foie.

Le débit sanguin hépatique qui est bien défini chez les adultes ne l'est malheureusement pas pour toutes les tranches d'âge chez les enfants. Szántay *et al.* (1974) l'ont déterminé chez les enfants de 4 à 15 ans, mais aucune donnée n'est disponible pour les enfants de moins de 4 ans. Plusieurs approches ont été développées pour estimer adéquatement le débit sanguin hépatique chez les enfants. Kagimoto *et al.* (1991) ont essayé d'établir des relations entre les valeurs de débit sanguin de la veine porte (HPVBF) et l'âge chez des enfants de 0,5 à 16 ans, mais l'équation de régression qu'ils ont développée et qui relie le HPVBF à l'âge, le poids et la taille ne donnent pas de résultats satisfaisants pour les enfants de 0 à 3 ans. Pirttiaho *et al.* (1982) ont développé une équation de régression permettant de calculer le débit sanguin hépatique en fonction du poids corporel, mais les données qui ont permis d'établir une telle équation ont été tirées des adultes et les débits chez les enfants qui en résultent sont discutables. La détermination des débits sanguins basée sur la clairance hépatique des substances hautement métabolisées ou ayant une très forte clairance intrinsèque, donne de bons résultats pour les adultes mais pas pour les enfants de 0 à 3 ans (données non publiées).

Dans la présente étude, nous avons estimé le débit hépatique en considérant le ratio entre le débit sanguin et le volume du foie comme une constante. Connaissant ce ratio chez l'enfant 1, les valeurs des débits sanguins hépatiques des enfants de différents groupes d'âge (exemple l'enfant 2) ont été déterminées comme suit :

$$Qf.enfant_2 = Vf.enfant_2 \cdot \frac{Qf.enfant_1}{Vf.enfant_1} \quad [1]$$

où

Qf = débit sanguin hépatique, et

Vf = volume du foie.

Dans cette approche le débit sanguin hépatique des enfants de 0 à 12 ans est estimé à partir de la connaissance du Qf et du Vf d'un enfant de la même tranche d'âge, soit d'un enfant de 4 ans. La valeur du débit sanguin hépatique (i.e., 25 L/h) a précédemment été déterminée à partir de la clairance de l'or colloïdal radioactif par Szántay *et al.* (1974). Les valeurs pour chaque groupe d'âge sont représentées dans le tableau 2.

La valeur du débit du compartiment des autres tissus est estimée par la différence entre le débit cardiaque et la somme des débits sanguins allant aux autres compartiments. Les valeurs des débits sanguins des compartiments des modèles PCBP de la théophylline et du fentanyl ont été estimées pour 5 différents groupes d'âge (i.e., les nouveau-nés, 0,5 ans, 2 ans, 10 ans et l'adulte) et sont présentées dans le tableau 3.

2.2.3.3 Les paramètres biochimiques

La valeur de Eh est estimée à partir de la clairance intrinsèque de la façon suivante :

$$E_h = \frac{Cl_{int}}{Q_f + Cl_{int}} \quad [2]$$

où

Cl_{int} = Clairance intrinsèque.

Généralement, la clairance intrinsèque d'une substance chimique est bien connue chez l'adulte contrairement aux autres groupes d'âge. À l'aide d'un modèle développé par Alcorn et McNamara (2002), il est possible d'estimer la clairance intrinsèque pour différents groupes d'âge à partir de celle de l'adulte. La clairance intrinsèque est définie de la façon suivante :

$$Cl_{int} = \frac{V_{max} *}{K_m + C_s} \quad [3]$$

où

V_{max}^* = la vitesse maximale *in vivo* ou activité maximale de l'enzyme responsable du métabolisme (mg/h).

K_m = constante d'affinité de l'enzyme pour le substrat (mg/L) et,

C_s = la concentration du substrat dans l'organe métabolisant (mg/L).

Aux faibles doses d'exposition, la valeur de K_m est très supérieure à celle de C_s et ceci permet de transformer l'équation 3 en celle-ci :

$$Cl_{int} = \frac{V_{max} *}{K_m} \quad [4]$$

V_{max}^* n'est généralement pas connue, et est estimée à partir de la vitesse maximale *in vitro* (V_{max}) et un facteur d'extrapolation hépatique (HSF) comme suit :

$$V_{max}^* = HSF \times V_{max} \quad [5]$$

et

le HSF est estimé de la façon suivante :

$$HSF = C_{prot} \times \frac{Lw}{Bw} \quad [6]$$

où

C_{prot} = la concentration de protéines microsomales dans le foie

(mg protéine/g foie)

Lw = Poids du foie (g) et

Bw = Poids corporel (kg).

Il est estimé que C_{prot} a une valeur de 52,25 mg de protéine par g de foie indépendamment de l'âge (Alcorn et McNamara 2002b).

Alors qu'on assume que K_m est invariable avec l'âge (Alcorn et McNamara 2002a, 2002b), il en est autrement pour l'activité enzymatique. Cette dernière est généralement immature à la naissance et devient mature vers l'âge de 1 ans (Alcorn et McNamara 2002a, 2002b; Clewell *et al.* 2002; Ginsberg *et al.* 2002). Elle reflète l'abondance relative de l'enzyme dans l'organe métabolisant (Alcorn et McNamara 2002a,2002b).

En utilisant l'équation [4], on peut déterminer la clairance intrinsèque chez l'enfant (Cl_{int_e}) et l'adulte (Cl_{int_a}) :

$$Cl_{int_e} = \frac{V \max^*_{enfant}}{K_m} \quad [7]$$

$$Cl_{int_a} = \frac{V \max^*_{adulte}}{K_m} \quad [8]$$

En combinant les équations 7 et 8, on peut maintenant estimer la clairance intrinsèque de l'enfant à partir de celle de l'adulte comme suit:

$$Cl_{int_e} = \frac{V \max^*_{enfant}}{V \max^*_{adulte}} \times Cl_{int_a} = \frac{HSF_{enfant}}{HSF_{adulte}} \times \frac{V \max_{enfant}}{V \max_{adulte}} \times Cl_{int_a} \quad [9]$$

En désignant RHSF comme étant le rapport entre le HSF enfant et celui de l'adulte, et OSF comme étant le rapport entre le Vmax enfant sur celui de l'adulte, l'équation 9 devient :

$$Cl_{int_e} = RHSF \times OSF \times Cl_{int_a} \quad [10]$$

RHSF représente le facteur d'extrapolation hépatique relatif, alors que OSF est le facteur d'extrapolation ontogénique de la clairance hépatique.

En multipliant OSF avec RHSF, on obtient le facteur d'extrapolation infantile (ISF) qui reflète le développement de la fonction d'un enzyme spécifique normalisé au poids corporel et qui permet de passer de la clairance intrinsèque adulte à celle de l'enfant, comme suit :

$$Cl_{int_e} = ISF \times Cl_{int_a} \quad [11]$$

En combinant l'équation 2 et 11, on arrive à estimer le Eh pour les enfants (Eh_e) à partir de la Cl_{int_a} , comme suit:

$$Eh_e = \frac{ISF \times Cl_{int_a}}{Qh_{enfant} + ISF \times Cl_{int_a}} \quad [12]$$

L'équation 12 est celle qui est utilisée dans les modèles pour décrire le métabolisme des substances.

L'OSF est une constante spécifique à une isoenzyme et est indépendante du substrat (Alcon et McNamara 2002b). En d'autres mots, le ratio des valeurs de Vmax (enfant à

adulte) d'une substance (S1) métabolisée par un enzyme (J) sera égale au ratio de V_{max} d'un autre substrat (S2) métabolisée par le même enzyme (J) comme montré dans l'équation suivante:

$$OSF = \frac{V_{max} \cdot (J \cdot S1) \cdot (enfant)}{V_{max} \cdot (J \cdot S1) \cdot (adulte)} = \frac{V_{max} \cdot (J \cdot S2) \cdot (enfant)}{V_{max} \cdot (J \cdot S2) \cdot (adulte)} \quad [13]$$

Les valeurs d'OSF pour plusieurs isoenzymes et pour divers groupes d'âge ont été recensées par Alcorn et McNamara (2002b). Ces valeurs ont permis de calculer les facteurs d'extrapolation de clairance infantile (ISF) pour les enfants de 0 à 12 mois et, par la même occasion, de développer des modèles mathématiques pour estimer l'ISF en fonction de l'âge pour chaque type d'isoenzyme. Pour les autres enfants, des valeurs de ISF ont été calculées à partir des données recensées de la littérature (Ratanasavanh *et al.* 1988). Les différentes valeurs de RHSF, OSF et ISF sont présentées dans le tableau V. Les ISF des enfants de plus de 1 ans sont de l'ordre de 1 pour les isoenzymes CYP3A4 et de 0,2 à 0,4 pour les isoenzymes CYP1A2.

Les clairances intrinsèques des adultes utilisées pour ces modèles sont tirées des études de Dahlqvist *et al.* (1984) pour la théophylline et de Feerman et Lasker (1996) pour le fentanyl. Dahlqvist *et al.* (1984) ont estimé la clairance intrinsèque dans des conditions *in vivo*, alors que Feerman et Lasker (1996) l'ont mesuré en utilisant des microsomes hépatiques. Les valeurs *in vitro* ont été converties en valeurs *in vivo* selon les équations 5 et 6. Les valeurs de clairances intrinsèques 5 et 50,2 l/h sont retenues respectivement pour la théophylline et fentanyl.

2.2.3.4 Les paramètres physico-chimiques

Les paramètres physico-chimiques utilisés dans cette étude sont essentiellement les coefficients de partage tissu: plasma ($P_{t:p}$). L'estimation de ces paramètres se fait à l'aide de l'algorithme développé par Poulin *et al.* (2000). Cette équation a pour entrants la composition du tissu en eau et en lipide, mais également la fixation aux protéines sanguines et aux protéines tissulaires. La détermination des différents coefficients de partage utilise l'information sur le coefficient de partage n-octanol: eau. L'équation servant à déterminer le coefficient de partage pour chaque compartiment du modèle est la suivante :

$$P_{t:p} = \frac{[P_{o:w} \times (V_{nl} + 0,3V_{ph})] + [1 \times (V_w + 0,7V_{ph})]}{[P_{o:w} \times (V_{nlp} + 0,3V_{php})] + [1 \times (V_{wp} + 0,7V_{php})]} \times \frac{F_{up}}{F_{ut}} \quad [14]$$

où

$$F_{ut} = 1 / [1 + (((1 - F_{up}) / f_{up}) \times 0,5)],$$

F_u = correspond à la fraction libre,

t = tissu,

P = plasma,

$P_{o:w}$ = coefficient de partage n-octanol:eau à pH = 7,4,

V = fraction de volume du tissu contenant lipide neutre (nl), phospholipide (ph), et eau (w).

L'équation pour déterminer la fraction libre dans le tissu est valable seulement pour les fortes fixations protéiques (Poulin *et al.* 2000). La fixation pour les tissus adipeux est équivalente à l'unité (Poulin *et al.* 2000). Les compositions tissulaires en lipide et en eau pour les différents groupes d'âge sont présentées dans le tableau 5. Tableau 6 présente les $P_{t:p}$ calculés pour les modèles de la théophylline et du fentanyl.

2.2.4 Simulation

Les simulations sont réalisées à l'aide d'un tableur Excel[®] (Haddad *et al.* 1996). Toutes les équations décrivant les modèles PCBP des deux substances ont été incorporées dans le tableur. Les intégrations des équations différentielles sont résolues par la méthode d'Euler : la quantité du produit chimique dans un compartiment *i* au temps présent (Ai_t) est estimée à partir de la quantité au temps précédent (Ai_{t-1}) et du taux d'accumulation du produit au temps *t* (dAi/dt_t). Ainsi la quantité de produit dans un compartiment est la suivante:

$$Ai_t = Ai_{t-1} + dAi / dt_t \times \delta t \quad [15]$$

où

$$\delta t = t - t_{-1} \text{ (i.e., incrément de temps).}$$

2.2.5 Validation des modèles

Les modèles PCBP pour les deux substances ont pu être validés à l'aide de données provenant de plusieurs études pour différents groupes d'âge. Des simulations ont été générées pour les mêmes scénarios d'exposition que ces études et ensuite comparées aux valeurs observées dans ces études. Pour des fins de comparaisons, des pourcentages d'erreur prédictive ont été calculés :

$$PE = 100 \times \frac{Cm - Cp}{Cp} \quad [16]$$

où

Cm = Concentration veineuse mesurée (mg/L), et

Cp = Concentration veineuse prédite (mg/L).

Afin de la comparer avec des données de clairances totales (Cl totale) observées, la clairance totale simulée a été calculée comme suit :

$$Cl_{totale} = \frac{\text{taux}_{d'injection} (mg / \text{min} / kg)}{C_{ss} (mg / ml)} \quad [17]$$

ou

C_{ss} = la concentration sanguine à l'état stationnaire simulée à l'aide du modèle.

2.2.5.1 Théophylline

Le modèle de la théophylline a été validé en utilisant les données expérimentales de clairances totales pour certains groupes d'âge et les concentrations sanguines observées pour d'autres groupes d'âge. Ainsi dans l'étude de Franko *et al.* (1982), les nouveau-nés recevaient une dose de 8 mg/kg pendant une heure. Dans l'étude de Loughnan *et al.* (1976), des enfants de 2 ans ont reçu une dose de 3,2 mg/kg de théophylline par intraveineuse pendant 5 minutes à l'aide d'une pompe à infusion. Similairement, dans l'étude de Ellis *et al.* (1976), des enfants de 10 ans ont reçu une dose de 3,2 mg/kg de théophylline en infusion intraveineuse pendant 5 minutes. Et finalement, des adultes ont été administrés par intraveineuse une dose de 4 mg/kg pendant 40 minutes dans l'étude de Chrzanowski *et al.* (1977), alors que d'autres ont reçu une administration orale ou intraveineuse de 7,6 mg/kg dans l'étude de Hendeles *et al.* (1977).

2.2.5.2 Fentanyl

Le modèle du fentanyl a aussi été validé à l'aide de données observées de clairance totale pour certains groupes et les concentrations sanguines provenant de plusieurs

études. Dans l'étude de Saaremaa *et al.* (1999), les nouveau-nés ont reçu une dose de 1,5 µg/kg par infusion intraveineuse pendant au moins 24 heures. Des sujets de 6 mois ont reçu une dose par infusion intraveineuse de 30,8 µg/kg pendant 2 minutes dans l'étude de Singleton *et al.* (1987). Dans l'étude de Katz *et al.* (1993), une dose de 2,25 µg/kg en infusion continue a été administrée pendant 18,5 h chez les enfants de 2 ans, alors que ceux de 10 ans ont reçu une dose de 1 µg/kg de fentanyl par intraveineuse pendant 81 heures. Dans les études de Hudson *et al.* (1986) et de Varvel *et al.* (1989), les patients adultes ont reçu respectivement des doses de 100 µg/kg pendant 2 minutes, et de 150 µg/min pendant 5 minutes de fentanyl.

2.2.6 Estimation des facteurs de conversion des doses adultes aux doses chez les enfants

À l'aide des modèles validés, un facteur de conversion des doses adultes à celles qui sont équivalentes chez des enfants a été déterminé pour la théophylline, représentant les substrats du CYP1A2, et pour le fentanyl, représentant les substrats du CYP3A4. Ceci a été entrepris chez les nouveau-nés ainsi que chez les enfants de 6 mois, 2 ans, 10 ans et chez l'adulte.

Pour ce faire, des simulations d'exposition à une dose continue de 20 µg/h ont été réalisées chez l'adulte pour obtenir des concentrations à l'état stationnaire (C_{ss}) pour les deux substances. Par la suite, plusieurs simulations ont été faites pour différents groupes d'âge d'enfants afin d'obtenir les doses pouvant donner les mêmes concentrations obtenues chez l'adulte.

Ainsi le facteur de conversion est déterminé par le ratio des doses (20 µg/h chez l'adulte et la dose qui donne la même concentration à l'état stationnaire chez l'enfant). Ce facteur permet de calculer la dose de l'enfant qui donne la même concentration à l'état stationnaire que l'adulte à partir de la dose exprimée en mg de ce dernier. Les facteurs de conversion équivalents aux expositions exprimées en mg/kg sont calculés en normalisant les doses précédemment déterminées pour les enfants et celle de l'adulte aux poids corporel.

Les facteurs de conversion ont été déterminés en fonction de différentes clairances intrinsèques de l'adulte. Un facteur de conversion propre à chacune des enzymes a été calculé pour différents scénarios dans lesquels différentes valeurs de clairance intrinsèque ont été utilisées (i.e., 1, 10, 50 100, 1000, et 10000 L/h).

2.3 Résultats

2.3.1 Validation des modèles

Les modèles de la théophylline et du fentanyl ont été validés en comparant les valeurs des concentrations sanguines et des clairances totales simulées à celles qui ont précédemment été observées expérimentalement.

2.3.2 Théophylline

Les clairances totales prédites et observées de la théophylline chez les nouveau-nés et les enfants de 2 et 10 ans sont presque identiques (Tableau 7), alors que chez les enfants de 0,5 ans on note une légère différence. Les différents profils de concentration de la théophylline pour différents groupes d'âges sont présentés dans les figures 1 à 3. Les erreurs prédictives sont respectivement de $9 \pm 7\%$, $-4,7 \pm 6\%$ et $7,17 \pm 17\%$ pour les nouveau-nés, enfants de 2 et 10 ans. La valeur de l'erreur prédictive chez l'adulte est de $17 \pm 19\%$ avec une clairance estimée de 1,16 ml/min/kg contre 1,08 ml/min/kg de clairance observée.

2.3.3 Fentanyl

On peut remarquer dans le Tableaux 8 que les clairances totales prédites et observées du fentanyl sont presque identiques chez les nouveau-nés et les enfants de 0,5 ans et 10 ans, ainsi que chez les adultes, alors que ces valeurs montrent une légère différence chez les enfants de 2 ans. Les comparaisons des valeurs simulées et observées des profils cinétiques sanguins sont présentées dans les figures 5 à 8. Les moyennes et les écart-

types de l'erreur prédite sont respectivement de $5 \pm 35\%$ et $8,37 \pm 14,7\%$ pour les nouveau-nés et les enfants de 0,5 ans. Les valeurs prédites ont également été calculées chez les adultes et sont de l'ordre de $0,29 \pm 23,93\%$ et $2,5 \pm 25\%$ respectivement pour les études de Varvel *et al.* (1989) et d'Hudson *et al.* (1986).

2.3.4 Estimation des facteurs de conversion de dose entre adulte et enfant

En utilisant les modèles de la théophylline et du fentanyl, des facteurs de conversion pour des doses exprimées en mg/kg ont été calculés pour des cas où des substrats du CYP1A2 et du CYP3A4 auraient des clairances intrinsèques de 1, 10, 50 100, 1000, ou 10000 L/h. Les résultats sont présentés dans le tableau 9. Le facteur de conversion pour les nouveau-nés et pour les substances de clairances intrinsèque variant de 5-100 L/h et métabolisées par le CYP1A2 est différent de ceux des enfants des autres groupes d'âge. La valeur du facteur de conversion est d'environ 2,5 chez les nouveau-nés. Cette valeur se rapproche de 1 pour les autres groupes d'enfants. Pour ces substances de faibles clairances, la dose des adultes doit être au moins 2,5 fois supérieure à celle des nouveau-nés et inférieure ou égale à celles des autres groupes d'enfants pour avoir la même concentration stationnaire. Quant aux substances à forte clairance intrinsèque pour cette isoenzyme, le facteur de conversion est inférieur ou égal à l'unité et augmente avec l'âge, donnant des facteurs allant de 0,6, 0,8, 0,8 et 1 respectivement pour les nouveau-nés et les enfants de 0,5, 2 et 10 ans. Cette variation montre que les doses exprimées sur la base du poids corporel sont supérieures chez les enfants ou identiques quand les enfants tendent vers l'âge de l'adolescence.

Pour les substances métabolisées par les isoenzymes CYP3A4, les facteurs de conversion sont inférieurs ou égaux à l'unité quelle que soit la clairance intrinsèque de l'adulte. Dans le cas où les clairances intrinsèques seraient fortes, ces facteurs augmentent avec l'âge et varient dans les mêmes proportions que celui des substances métabolisées par des isoenzymes CYP1A2.

Hormis les nouveau-nés, les facteurs de conversion pour ces deux types d'isoenzymes sont inférieurs ou égaux à l'unité. Chez les nouveau-nés ce facteur de conversion décroît quand la clairance intrinsèque de l'adulte augmente et il tend à se stabiliser autour de 0,6 alors qu'il croît chez les autres enfants pour se stabiliser autour de l'unité.

Pour les isoenzymes CYP1A2, le facteur de conversion pour des doses exprimées en mg (FC) chez les nouveau-nés diminue quand la clairance intrinsèque des adultes augmente et se situe entre 51,12 et 12. Quant aux autres enfants, ce facteur augmente avec la clairance intrinsèque de l'adulte. Les intervalles des valeurs de ces facteurs sont [6; 6,5]; [3; 4]; [2; 2,5] respectivement pour les enfants de 0,5, 2 et 10 ans. Les figures 9 et 10 présentent les simulations des concentrations sanguines à l'état stationnaire pour les substrats du CYP1A2 à faibles et fortes clairances intrinsèques.

Lorsque la dose est exprimée en mg, la concentration à l'état stationnaire chez les nouveau-nés pour les substances métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 est 12 fois supérieure à celle de l'adulte pour une même dose d'exposition, indépendamment de la valeur de la clairance intrinsèque de l'adulte. Pour les autres enfants les ratios de concentrations (i.e., FC) sont compris dans les intervalles de [2; 6,5], [1; 4], [1; 2]

respectivement pour les enfants de 0,5; 2 et 10 ans. Les figures 11 et 12 présentent les simulations des concentrations sanguines à l'état stationnaire pour les substrats du CYP 3A4 à faibles et fortes clairances intrinsèques, respectivement.

2.4 Discussion

Plusieurs études ont été menées pour mettre en évidence les différences pharmacocinétiques entre différents groupes d'âge (Alvares *et al.* 1974; Rane et Wilson 1976; Stewart et Hampton 1987; Milsap et Jusko 1994; Clewell *et al.* 2002; Hattis *et al.* 2003), mais rares sont celles qui ont quantitativement établi des relations entre la maturité des isoenzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques et l'âge. La plupart ont remarqué l'immaturation des isoenzymes de façon globale chez les nouveau-nés sans avoir quantifié exactement le ratio de maturité entre les adultes et les nouveau-nés. Le travail d'Alcorn et McNamara (2002a, 2002b) figure parmi ceux qui traitent en détail les différences quantitatives qui existent entre l'activité enzymatique chez les adultes et chez les enfants de 0 à 12 mois. Donc à partir des données de ces auteurs, nous avons, à l'aide de la modélisation PCBP, pu estimer la valeur des facteurs permettant de passer de la dose adulte à celle qui est équivalente chez les enfants en terme d'exposition interne pour des substances médicamenteuses pouvant être métabolisées par les isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4.

Pour ce faire des modèles PCBP ont été développés pour la théophylline (substrat du CYP1A2) et pour le fentanyl (substrat du CYP1A2). Ces modèles tiennent compte des variations des paramètres physiologiques, biochimiques et physico-chimiques en fonction de l'âge de l'individu. Dans ces modèles, la clairance hépatique est à tout âge estimée à partir de la clairance intrinsèque de l'adulte. Ces modèles ont pu être validés à l'aide de données pharmacocinétiques retrouvées pour différents groupes d'âge (nouveau-nés, 0,5 ans, 2 ans et 10 ans). Dans la plupart des cas, les

prédictions/simulations étaient similaires aux données de concentrations sanguines et de clairances observées. La légère différence observée entre la clairance prédite et mesurée de fentanyl chez l'enfant de 2 ans est probablement due au faible nombre de patients dans l'étude (2 enfants de 2 ans). Mais cette différence pourrait être liée au protocole de l'étude. Dans le protocole de l'étude de Katz *et al.* (1993), les clairances étaient déterminées lorsque la différence observée entre deux prélèvements était inférieure à 10%. Ce qui suppose qu'une erreur de dosage peut amener à une fausse concentration à l'état stationnaire. La différence de clairance estimée et mesurée de théophylline chez l'enfant de 0,5 an pourrait être également liée aux mêmes erreurs. Dans tous les cas, les clairances estimées sont plus grandes chez les enfants que chez les adultes quelle que soit la substance. Ceci est bien prouvé par d'autres études (Katz *et al.* 1993; Clotz 1998; Johnson 1984).

Les différences entre les simulations et les valeurs observées pourraient être expliquées par des erreurs au niveau des techniques de dosage ou l'échantillonnage. Elles pourraient aussi être liées aux choix de certains de nos paramètres tels que les débits sanguins tissulaires, les volumes tissulaires et les coefficients de partage. Cependant, les valeurs de pourcentage de l'erreur prédictive calculées pour le fentanyl chez l'adulte dans la présente étude sont plus faibles que celles calculées pour les simulations des études de Björkman *et al.* (1998) : soit $2,5 \pm 25\%$ (cette étude) vs $5,2 \pm 33\%$ (Björkman *et al.* 1998) pour les simulations comparées aux données expérimentales d'Hudson *et al.* (1986); et $0,29 \pm 23,93\%$ (cette étude) vs $8 \pm 42\%$ (Björkman *et al.* 1998) pour celles comparées aux données de Varvel *et al.* (1989). Considérant les clairances totales identiques, cette

différence serait liée aux choix des paramètres du modèle, en particulier les coefficients de partage tissu-sang. Contrairement à notre étude, Björkman *et al.* (1998) ont utilisé les valeurs de coefficient de partage obtenues chez le rat. De plus, les valeurs du pourcentage d'erreur prédictive sont toutes inférieures à 20%, ce qui témoigne de la concordance entre les concentrations prédites et mesurées, donc de la fiabilité du modèle développé dans la présente étude. Cette fiabilité suppose que les paramètres utilisés dans nos modèles se rapprochent plus des vraies valeurs. En d'autres mots, les valeurs des débits sanguins hépatiques et des coefficients de partage calculés pourraient mieux refléter les valeurs réelles que celles utilisés précédemment.

Les différences de clairance hépatique pouvant exister entre les différents groupes d'âge peuvent être expliquées par divers aspects. Puisque l'activité d'un enzyme est liée à son abondance et sa maturité, on peut dire qu'une différence d'activité pourrait être liée au changement de volume de foie exprimé sur la base de poids corporel en fonction de l'âge. En effet, le volume de foie, en g/kg de poids corporel, chez un enfant de 2 ans est deux fois supérieur à celui de l'adulte. Ces différences d'activité pourraient aussi s'expliquer par le fait que le débit sanguin hépatique exprimé sur la base du poids corporel est plus grand chez les enfants que chez les adultes (tableau V). Les valeurs de clairance sont presque identiques entre les adultes et les nouveau-nés pour le fentanyl, alors qu'elle est plus faible chez les nouveau-nés que chez les adultes pour la théophylline. Cette différence tient compte de la nature de l'enzyme impliqué dans le métabolisme de la substance. Le CYP1A2 est moins mature chez les nouveau-nés que le CYP3A4 (Alcorn et McNamara 2002b), et le volume de foie (g/kg de poids corporel) plus grand chez le nouveau-né ne peut pas compenser ce déficit.

Les modèles ainsi validés ont servi à faire plusieurs simulations pour déterminer les facteurs de conversion qui permettent de passer de la dose adulte exprimée soit en mg soit en mg/kg à celle qui est équivalente chez l'enfant. Plusieurs résultats ont été obtenus. Lorsque le modèle de la théophylline est utilisé pour déterminer le FC pour des doses exprimées en mg/kg pour des substrats du CYP1A2, les valeurs estimées sont nettement différentes chez les nouveau-nés que dans les autres groupes d'âge pour les faibles et moyennes clairances intrinsèques de l'adulte. Le FC est environ 2,5 pour les nouveau-nés contre environ 0,8 pour les autres enfants. Ce facteur de conversion suppose que pour obtenir une dose (mg/kg) chez les nouveau-nés qui donne la même concentration à l'état stationnaire que celle des adultes, il faut diviser la dose de ces derniers par un facteur d'au moins égal à 2,5. Pour les autres enfants où l'élimination est considérée être exclusivement hépatique, il faudra diviser la dose de l'adulte par 0,8. La dose exprimée en mg/kg de poids corporel des enfants est plus élevée que celle des nouveau-nés et de l'adulte. La plus faible dose chez les nouveau-nés reflète l'immaturation de l'enzyme, alors que la plus forte dose des autres enfants serait la résultante d'une plus grande clairance expliquée par un plus grand volume du foie par unité de poids corporel et un plus grand débit sanguin hépatique par unité de poids corporel. Pour des substances qui auraient de fortes clairances intrinsèques, les facteurs de conversion sont semblables pour tous les groupes d'âge et se situent autour de l'unité, sauf pour les nouveau-nés qui ont une valeur de FC d'environ 0,6. Ces résultats démontrent que pour les substances à forte clairance intrinsèque, la clairance hépatique est seulement dépendante du débit sanguin hépatique. Dans le cas des substrats du CYP3A4, les valeurs des facteurs de conversion demeurent pratiquement invariables pour tous les groupes d'âge et restent

autour de l'unité. Pour cet isoenzyme, la proportion de maturité est déjà importante à la naissance soit 13% par rapport à celle de l'adulte (Alcorn et McNamara 2002a).

Ajouté à ce fait, la stature plus petite de l'enfant et le grand volume hépatique des nouveau-nés font que le métabolisme relatif au poids corporel est dans la même proportion chez les nouveau-nés et chez les adultes. Pour les substances à forte clairance, les facteurs de conversion demeurent pratiquement inchangés entre les groupes d'âge indépendamment de l'isoenzyme. Ce qui suppose qu'à de très fortes clairances intrinsèques chez l'adulte, le facteur de conversion est indépendant de l'isoenzyme et du substrat. Cette amplitude est presque égale à l'unité pour tous groupes d'âge.

Les facteurs de conversion qui ont été estimés dans cette étude devraient bien représenter ceux des substrats spécifiques aux CYP1A2 et au CYP3A4. Bien que dans cette étude, l'emphase a été mise sur ces deux isoenzymes, l'approche proposée pour estimer le facteur de conversion est applicable pour des substrats d'autres isoenzymes. La seule information nécessaire pour estimer le FC est le facteur d'extrapolation ISF de l'enzyme (voir équation 15) ensuite il suffit de faire les simulations tel que démontré précédemment. D'après ce qui précède, pour les substances qui ont des clairances faibles ou intermédiaires et qui sont métabolisées par des isoenzymes à faible ISF, le facteur de conversion sera élevé chez le nouveau-né avec des valeurs qui pourraient dépasser 2,5. Par contre les isoenzymes ayant des ISF élevés, tels que l'isoenzyme CYP1E2 qui est impliquée dans le métabolisme de plusieurs polluants de l'environnement, auront des facteurs de conversion autour de l'unité.

2.5 Conclusion

La détermination de la dose interne est très complexe chez les enfants, ce qui rend difficile l'évaluation de l'exposition dans ce groupe d'âge. Plusieurs tentatives ont été menées pour relier la dose adulte à celle de l'enfant. Mais compte tenu de la difficulté à mesurer certains paramètres physiologiques tels que les débits sanguins hépatiques, ces tentatives ont eu très peu de succès. Par contre des facteurs de conversion permettant de passer de la dose adulte à celle de l'enfant, ont été établis chez les enfants de plus de 4 ans pour les substances volatiles hautement métabolisées (Price *et al.* 2003). Dans la présente étude, des valeurs de débits hépatiques ont été estimées et ont permis de développer des modèles pharmacocinétiques à base physiologique pour les enfants de divers groupes d'âge et des substrats du CYP 1A2 et du CYP3A4. Ces modèles, qui avaient pour entrants principaux la clairance intrinsèque de l'adulte et les ISF pour les isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4, ont permis d'estimer les facteurs de conversion dose adulte-enfant. L'étude démontre que pour les substances à faible et moyenne clairance, il faut distinguer les enfants des nouveaux-nés pour certains groupes d'isoenzymes (les isoenzymes qui ont des ISF très faibles tels que l' isoenzymes CYP1A2). Par contre, les facteurs de conversion, pour des doses en mg/kg sont presque identiques pour tous les groupes d'âges lorsque la clairance intrinsèque devient très grande et ceci indépendamment de l'isoenzyme. Pour les isoenzymes qui auraient une valeur d'ISF très grande, telle que les CYP1E2 et CYP3A4 les facteurs restent inférieurs à l'unité quelle que soit la clairance intrinsèque. L'approche proposée dans cette étude est la première qui permet d'estimer la dose infantile à partir de la clairance intrinsèque et de la dose adulte pour un isoenzyme donné. L'approche basée sur la modélisation

pharmacocinétique permet d'améliorer la compréhension des impacts des différences pharmacocinétiques entre les enfants et les adultes en analyse de risque toxicologique. Cette approche sera sans aucun doute un outil pertinent dans l'analyse de risque des polluants environnementaux chez les enfants.

2.6 Références

- Alcorn, J. et McNamara, P. J. 2002a. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. *Clin. Pharmacokinet.* **41**: 959–998.
- Alcorn, J. et McNamara, P. J. 2002b. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. *Clin. pharmacokinet.* **41**: 1077–1094.
- Altman, P. L. et Dittmer, D.S. 1962. Growth-including reproduction and morphological development. Washington, DC: Federation of American Societies for Experimental Biological.
- Alvares, A.P., Kapelner, S., Sassa, S. et Kappas, A. 1974. Drug metabolism in normal children, Lead-poisoned children, and normal adults. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2**: 179–183.
- Aranda, J. V., Star, D. S., Parsons, W. D., Loughnan, P. M. et Neims, A. H. 1976. Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. *N. Eng. J Med.* **295** : 413– 416.
- Björkman, S., Wada, D. R., Stanski, D. R. et Ebling, W. F. 1994. Comparative physiological pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in rats and humans based on parametric single – tissue models. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **22**: 381–405.

- Björkman, S., Wada, D. R. et Stanski, D. R. 1998. Application of physiologic models to predict the influence of changes in body composition and blood flows on the pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in patients. *Anesthesiology*. **88**: 657–667.
- Bonati, M., Latini, R., Marra, G., Assael, B. M. et Parini, R. 1981. Theophylline metabolism during the first month of life and development. *Pediatr. Res.* **15**: 304–308.
- Carrier G. et Bard, D. (2003). Analyse du risque toxicologique. Dans Gerin M., Cordier S., Viau C., Quenes P. et Dewailly E. eds. *Environnement et santé publique: fondement et pratique* PP. 203–226. Edition Tec et Doc,
- Chrzanowski, F. A., Niebergall, P. J., Mayock, R. L., Taubin, J. M. et Sugita, E. T. 1977. Kinetics of intravenous theophylline. *Clin. pharmacol. Ther.* **22**: 190–195.
- Clewell, H. J, Teeguarden, J, Mcdonal, T., Sarangapani, R., Lawrence, G., Covington, T., Gentry, R. et Shipp, A. 2002. Review and evolution of the potential impact of age-and gender-specific pharmacokinetic differences on tissue dosimetry. *Crit. Rev. Toxicol.* **32**: 329–389.
- Clotz, M. A., Nahata, M. C., Jones, P. R. Anglin, D. L. 1998. Variability of fentanyl clearance in pediatric patients undergoing Sedation. *J. Appl. Ther.* **2**: 59–61.

- Dahlqvist, R., Billing, B., Miners, J. O. et Birkett, D. J. 1984. Nonlinear metabolic disposition of theophylline. *Ther. Drug Monit.* **6**: 290–297.
- Ellis, E. F., Koysooko, R. et Levy, G. 1976. Pharmacokinetics of theophylline in children with asthma. *Pediatrics.* **58**: 543–547.
- Feierman, D. E. et Lasker, J. M. 1996. Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes: Role of CYP3A4. *Drug Met. Dispos.* **24**: 932–939.
- Franko, T. G., Powell, D. A. et Nahata, M. C. 1982. Pharmacokinetics of theophylline in infants with broncholitis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **23** : 123–127.
- Ginsberg, G. et Hattis, D. 2002. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicol. Sci.* **66**: 185–200.
- Ginsberg, G., Hattis, D., Russ, A. et Sonawane, B. 2004. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of caffeine and theophylline in neonates and adults: implications for assessing children's risk from environmental agents. *J. Toxicol. Environ. Health* **67**: 297–329.

- Haddad, S., Pelekis, M. L. et Krishnan, K. 1996. A methodology for solving physiologically based pharmacokinetic models without the use of simulation software. *Toxicol. Lett.* **85**: 113–126.
- Haddad, S., Restieri, C. et Krishnan, K. 2001. Characterization of age-related changes in body weight and organe weights from birth to adolescence in humans. *J. Toxicol. Environ. Heath* **64**: 453–464.
- Hattis, D., Ginsberg G., Sonawane B., Smolenski S., Russ A., Kozlak M. et Goble R. 2003. Differences in pharmacokinetics between chidren and adults – II. Children’s variability in drug elimination half – lives and in some parameters needed for physiologically – based pharmacokinetic modeling. *Risk analysis.* **23**: 117 – 142.
- Hendeles, L., Welnberger, M. et Bighley, L. 1977. Absolute bioavailability of oral theophylline. *Am. J. Hosp. Pharm.* **34**: 525 – 527.
- Holliday, M. A. 1971. Metabolic rate organ siz during growth from infancy to maturity and during late gestion and early infacy. *Pediatrics.* **47**: 169–179.
- Hudson, R. J., Thomson, I. R., Cannon, J. E., Friesen, R. M. et Meatherall, R. C. 1986. Pharmacokinetics of fentanyl in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology.* **64**: 334–338.

- International Commission on Radiological protection. 1975. Report of the task group on the reference man. Oxford: Pergamon Press.
- Johnson, K. L., Erickson, J. P., Holley, F. O. et Scott, J. C. 1984. Fentanyl pharmacokinetics in the pediatric population. *Anesth.* 61–3A.
- Kagimoto, S., Fujitsuka, S., Kinoshita, K., Onoue, M., Fujisawa, T. et Yoshioka, S. 1991. Study to establish normal values for portal vein blood flow in children using a duplex ultrasound system. *Acta Paediatr. Jpn.* 33: 693–698.
- Katz, R. et Kelly, W. 1993. Pharmacokinetics of continuous infusions of fentanyl in critically ill children. *Crit. Care Med.* 21: 995–1000.
- Krishnan, K. et Andersen, M. E. 1994. Physiologically based pharmacokinetic modeling in toxicology in *Principles and methods of toxicology*. Edited by Wallace Hayes, Raven Press: New – York, PP. 149–187.
- Loughnan, P. M., Sitar, D. S., Ogilvie, R. I. et Neims, A. H. 1976. The two – compartment open – system kinetic model: A review of its clinical implications and applications. *J. Pediatr.* 88: 869– 873.
- Mather, L. E. 1983. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin. Pharmacokinet.* 8: 422–446.

- Meuldermans, W. E. G., Hurkmans, R. M. A. et Heykants, J. J. P. 1982. Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil and lofentanil in blood. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **257**: 4–19.
- Milsap, R. L. et Jusko, W. J. 1994. Pharmacokinetics in infant. *Environ. Health Perspect.* **102**: 107–110.
- National Research Council. 1993. Pesticides in the diets of infant and children. Washington, DC, National Academy Press.
- Ogilvie, R. I. 1978. Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin. Pharmacokinet.* **3**: 267–293.
- Pirtiaho, H. I., Sotaniemi, E. A., Pelkonen, R. O. et Pitkänen, U. 1982. Hepatic Blood Flow and Metabolism in Patients on Enzyme-Inducing Anticonvulsants. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **22**: 441–445.
- Poulin, P. et Krishnan, K. 1995. An algorithm for prediction tissue: blood partition coefficients of organic chemicals from n-octanol:water partition coefficient data. *J. Toxicol. Environ. Health* **46**: 101–113.
- Poulin, P. et Theil, F-P. 2000. A priori prediction of tissue: plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically-based pharmacokinetic models in drug discovery. *J. Pharm. Sci.* **89**: 16–35.

- Price, K., Haddad, S. et Krishnan, K. 2003. Physiological modeling of age – specific changes in the pharmacokinetics of organics chemicals in children. *J. Toxicol. Environ. Health* **66**: 417– 433.
- Rane, A. et Wilson, J. T. 1976. Clinical pharmacokinetics in Infant and Children. *Clin. pharmacokinet.* **1**: 2–24.
- Ratanasavanh, D., Beaune, P. et Morel, F. Intralobular distribution and quantitation of cytochrome P-450 enzymes in human liver as a function of age. *Hepatology* 1991. **13**: 1142-51
- Saarenmaa, E., Neuvonen, P. J. et Fellman, V. 1999. Gestational age and birth weight effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants. *J. Pediatr.* **136**: 767-770.
- Sarkar, M. et Jackson, B. J. 1994. Theophylline N- demethylations as probes for P450 1A1 and P4501A2. *Drug Met. Dispos.* **22**: 827–835.
- Singleton, M. A., Rosen, J. I. et Fisher, D. M. 1987. Plasma concentrations of fentanyl in infants, children and adults. *Can. J. Anaesth.* **34**: 152–155.
- Stewart, C. F. et Hampton, E. M. 1987. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clin. Pharm.* **6**: 548–563.

- Szántay, V., Tamas, S. T., Marian, L. et Bohis, G. 1974. Les variations du débit sanguin hépatique de l'enfant par rapport à son âge. *Rev Roum. Méd. Int.* **11**: 91-93
- Tateishi, T., Krivoruk, Y., Ueng, Y – F., Wood, A. J. J., Guengerich, F. P. et Wood, M. 1996. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N – dealkylation. *Anesth. Analg.* **82**: 167–72.
- Varvel, J. R., Shafer, S. L., Hwang, S. S., Coen, P. A. et Stanski, D. R. 1989. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology.* **70**: 928–934
- Williams, P.R.D., Holicky, K.C. et Paustenbach, D.J. 2003. Current methodes for evaluating children's exposures for use in health risk assessment. *J. Children's. health* **1**: 41–98.

Tableau 1.
Volumes (L) des compartiments tissulaires des modèles PCBP calculés pour les différents groupes d'âges¹.

| Compartiment | Adulte | 10 ans | 2 ans | 0.5 an | Nouveau-né |
|----------------------------|--------|--------|-------|--------|------------|
| Foie | 1,8 | 0,87 | 0,48 | 0,27 | 0,16 |
| Cerveau ² | 1,4 | 1,36 | 1,12 | 0,75 | 0,38 |
| Rein ³ | 0,27 | 0,15 | 0,08 | 0,05 | 0,03 |
| Tissus faiblement perfusés | 32,2 | 10,17 | 2,73 | 1,66 | 1,66 |
| Tissu adipeux | 15,00 | 4,56 | 2,68 | 1,68 | 1,45 |

¹Donnée de Price *et al.* (2003)

² Compartiment spécifique au fentanyl

³ Compartiment spécifique à la théophylline

Tableau 2.
Débit sanguin hépatique (L/h) en fonction de l'âge.

| Age (ans) | Débit Sanguin |
|------------|---------------|
| Nouveau-né | 7,5 |
| 0.5 | 12,04 |
| 1 | 15,93 |
| 2 | 20,99 |
| 3 | 23,62 |
| 4 | 25,00 |
| 5 | 25,97 |
| 6 | 27,13 |
| 8 | 31,25 |
| 10 | 38,15 |

³La valeur de référence utilisée est celle d'un enfant de la tranche d'âge de 0-12 ans
(Szántay *et al.* 1974)

Tableau 3.

Débit sanguin (L/h) de tissus inclus dans les modèles¹.

| Compartiments | Adulte | 10 ans | 2 ans | 0,5 | Nouveau né |
|-------------------------------------|---------------|--------|--------|-------|------------|
| Cœur | 370,00 | 343,42 | 120,00 | 61,00 | 37,00 |
| Foie² | 86,00 | 38,15 | 22,75 | 12,04 | 7,17 |
| Cerveau³ | 42,41 | 55,02 | 42,32 | 23,61 | 15,56 |
| Rein⁴ | 65,1 | 35,13 | 18,63 | 7,24 | 1,79 |
| Tissus pauvrement perfusé | 61,44 | 15,09 | 4,75 | 3,49 | 3,4 |
| Tissu adipeux | 19,33 | 12,71 | 4,90 | 3,77 | 4,04 |
| Autres tissus (théophylline) | 138,13 | 241,35 | 68,97 | 34,46 | 20,62 |
| Autres tissus (fentanyl) | 160,82 | 221,64 | 45,28 | 18,09 | 6,85 |

¹ Valeurs estimées en utilisant les équations de Price *et al.* 2003.² Les valeurs des enfants de 0 à 10 ans ont été estimées à partir de la méthode de Holliday (1971).³ Compartiment utilisé pour le modèle du fentanyl⁴ Compartiment utilisé pour le modèle de la théophylline

Tableau 4.
Différents facteurs d'extrapolation en fonction de l'âge¹.

| Age (année) | RHSF ² | OSF ³ | | ISF ⁴ | |
|-------------------|-------------------|------------------|--------|------------------|--------|
| | | CYP3A4 | CYP1A2 | CYP3A4 | CYP1A2 |
| Nouveau-né | 1,157 | 0,13 | 0,09 | 0,15 | 0,10 |
| 0,5 | 1,218 | 0,43 | 0,14 | 0,52 | 0,167 |
| 2 | 1,7 | 1,00 | 0,28 | 1,7 | 0,47 |
| 10 | 1,1 | 1,00 | 0,38 | 1,1 | 0,42 |

¹ Valeurs déterminées à partir de données d'Alcorn et McNamara (2002b).

² RHSF désigne le rapport entre les facteurs d'extrapolation hépatique entre l'enfant et l'adulte.

³ OSF représente le rapport d'activité enzymatique entre l'enfant et l'adulte pour un isoenzyme spécifique.

⁴ ISF le facteur d'extrapolation infantile déterminé par le produit de RHSF et OSF.

Tableau 5.

Equations et valeurs décrivant la composition de différents tissus en eau et en lipide

| | Pourcentage en eau (% poids du tissu) ^d | Pourcentage en lipide (% poids du tissu) |
|---|--|---|
| Tissu adipeux^a | $(60 - (55 * \text{âge}^{0,526} / \text{âge}^{0,526} + 3,54))$ | $(35 - (55 * \text{âge}^{0,526} / \text{âge}^{0,526} + 3,48))$ |
| Cerveau^a | $(89,6 - (14 * \text{âge}^{12,7} / \text{âge}^{12,7} + 249))$ | $(2,6 - (9 * \text{âge}^{12,7} / \text{âge}^{12,7} + 246,8))$ |
| Muscle^a | $(80,6 - (6,6 * \text{âge}^{6,75} / \text{âge}^{6,75} + 0,00031))$ | $(2,0 - (2,2 * \text{âge}^{1,83} / \text{âge}^{1,83} + 19,13))$ |
| Sang^b | 80,1 | 0,5 |
| Foie^b | 74,0 | 4,73 |
| Poumon^b | 75,6 | 0,57 |
| Rein^b | 78,3 | 3,93 |
| Cœur^b | 73,0 | 1,00 |
| Organes de la reproduction^c | 82,7 | 4,5 |
| Rate^c | 78,7 | 1,8 |
| Glandes^c | 72,7 | 12,6 |
| Intestin^c | 80,6 | 5,9 |
| Estomac^c | 76,3 | 6,2 |
| Peau^c | 65,3 | 84 |
| Moelle osseuse rouge | 39,7 | 39,7 |
| Moelle osseuse jaune | 15,3 | 80,4 |
| Moelle osseuse total^c | 27,5 | 60,05 |

^a White *et al.* (1991)^b Poulin et Krishnan (1995)^c Woodard et White (1986)^d Âge est exprimé en année

Tableau 6.
Coefficient de partage tissu: plasma utilisé dans le modèle¹

| Compartiments | Fentanyl | | | Théophylline | | |
|-----------------------------------|----------|--------|------------|--------------|--------|------------|
| | Adulte | Enfant | Nouveau-né | Adulte | Enfant | Nouveau-né |
| Foie | 3,56 | 3,56 | 4,3 | 0,53 | 0,59 | 0,5 |
| Cerveau | 4,91 | 4,91 | 4,00 | | | |
| Reins | | | | 0,56 | 0,63 | 0,56 |
| Tissus faiblement perfusés | 2,86 | 1,63 | 1,5 | 0,25 | 0,58 | 0,52 |
| Tissu adipeux | 24,3 | 15,1 | 22,6 | 0,41 | 0,42 | 0,39 |
| Autres tissus | 3,56 | 3,56 | 4,3 | 0,53 | 0,59 | 0,52 |

¹Déterminée selon Poulin *et al.* (2000)

Tableau 7.

Clairance totale de théophylline prédite et mesurée pour différents groupes d'âge.

| Age (années) | Clairance (ml/min/kg) | |
|-------------------------|--------------------------|---------|
| | Observée | Prédite |
| Nouveau-né ¹ | 0,4 | 0,37 |
| 0,5 ² | 1,31 | 1,7 |
| 2 ³ | 1,95 | 2,06 |
| 10 ⁴ | 1,45 | 1,46 |
| Adulte ⁵ | 1,08 | 1,16 |

¹ Les données observées sont de Franko *et al.* (1982)

² Les données observées sont de Loughnan *et al.* (1976)

³ Les données observées sont de Loughnan *et al.* (1976)

⁴ Les données observées sont de Ellis *et al.* (1976)

⁵ Les données observées sont de Chrzanowski *et al.* (1977)

Tableau 8.
Clairance totale de fentanyl prédite et mesurée pour différents groupes d'âge.

| Age (années) | Clairance (ml/min/kg) | |
|-------------------------|--------------------------|---------|
| | Observée | Prédite |
| Nouveau-né ¹ | 11,5±4 | 13,4 |
| 0,5 ² | 18,1 | 19,1 |
| 2 ³ | 25,3 | 20,00 |
| 10 ⁴ | 13,00 | 12,00 |
| Adulte ⁵ | 11,3±4,85 | 8,28 |

¹ Les données observées sont de Saarenmaa *et al.* (1999)

² Les données observées sont de Katz et Kelly (1993)

³ Les données observées sont de Katz et Kelly (1993)

⁴ Les données observées sont de Katz et Kelly (1993)

⁵ Les données observées sont de Hudson

Tableau 9.

Facteurs de conversion de la dose adulte (mg/kg) à une dose équivalente chez les enfants pour des substrats des isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 calculés pour des clairances intrinsèques adultes de 5 à 100000 L/h.

| Clint (L/h) | Facteur de conversion | | | | | | | |
|----------------|-----------------------|---------|-------|--------|---------------------|---------|-------|--------|
| | Substrats du CYP1A2 | | | | Substrats du CYP3A4 | | | |
| | Nouveaux | 0,5 ans | 2 ans | 10 ans | Nouveaux | 0,5 ans | 2 ans | 10 ans |
| 5 | 2,2 | 0,7 | 0,6 | 0,8 | 0,57 | 0,23 | 0,19 | 0,42 |
| 10 | 2,6 | 0,7 | 0,6 | 0,8 | 0,58 | 0,26 | 0,22 | 0,45 |
| 50 | 2,4 | 0,7 | 0,6 | 1,2 | 0,57 | 0,41 | 0,40 | 0,62 |
| 100 | 2 | 0,7 | 0,7 | 0,9 | 0,59 | 0,51 | 0,49 | 0,71 |
| 1000 | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 1 | 0,60 | 0,72 | 0,73 | 0,94 |
| 10000 | 0,6 | 0,8 | 0,8 | 1 | 0,60 | 0,77 | 0,79 | 1,02 |

LÉGENDES DES FIGURES

Figure 1. Profil des concentrations sanguines simulées (ligne) et observées (points) de la théophylline (8 mg/kg, iv, 1h) chez des nouveau-nés. Les données observées sont tirées de Franko *et al.* (1982)

Figure 2. Profil des concentrations sanguines simulées (ligne) et observées (points) de la théophylline (3,2 mg/kg, iv, 5 min) chez des enfants âgés de 2 ans. Les données observées sont tirées de Loughnan *et al.* (1976).

Figure 3. Profil des concentrations sanguines simulées (ligne) et observées (points) de la théophylline (3,2 mg/kg, iv, 5 min) chez des enfants âgés de 10 ans. Les données observées sont tirées de Elliot *et al.* (1976).

Figure 4. Profil des concentrations sanguines simulées (ligne) et observées (points) de la théophylline (4 mg/kg, iv, 40 min) chez des adultes. Les données observées sont tirées de Chrzanowski *et al.* (1977).

Figure 5. Profil des concentrations sanguines simulées (ligne) et observées (points) du fentanyl (10.5 µg/kg, iv, 1h puis 1.5 µg/kg/h, iv, 60h) chez des nouveau-nés. Les données observées sont tirées de Saaremaa *et al.* (2000).

Figure 6. Profil des concentrations sanguines simulées (ligne) et observées (points) du fentanyl (31 µg/kg, iv, 2 min) chez des enfants âgés de 6 mois. Les données observées sont tirées de Singleton *et al.* (1987).

Figure 7. Profil des concentrations sanguines simulées (ligne) et observées (points) du fentanyl (150 µg/min, iv, 5 min) chez des adultes. Les données observées sont tirées de Varvel *et al.* (1989).

- Figure 8. Profil des concentrations sanguines simulées (ligne) et observées (points) du fentanyl ($100 \mu\text{g}/\text{kg}$, iv, 2 min) chez des adultes. Les données observées sont tirées de Hudson *et al.* (1986).
- Figure 9. Profil des concentrations sanguines d'un substrat hypothétique du CYP1A2 à faible clairance intrinsèque (i.e., 10 L/h chez l'adulte) en utilisant le modèle PCBP de la théophylline (20 mg/h, iv, 48 h) pour différents groupes d'âge (nouveaux-nés, 6 mois, 2 ans, 10 ans, et adultes).
- Figure 10. Profil des concentrations sanguines d'un substrat hypothétique du CYP1A2 à forte clairance intrinsèque (i.e., 1000 L/h chez l'adulte) en utilisant le modèle PCBP de la théophylline (20 mg/h, iv, 48 h) pour différents groupes d'âge (nouveau-nés, 6 mois, 2 ans, 10 ans, et adultes).
- Figure 11. Profil des concentrations sanguines d'un substrat hypothétique du CYP3A4 à faible clairance intrinsèque (i.e., 10 L/h chez l'adulte) en utilisant le modèle PCBP du fentanyl (20 mg/h, iv, 48 h) pour différents groupes d'âge (nouveaux-nés, 6 mois, 2 ans, 10 ans, et adultes).
- Figure 12. Profil des concentrations sanguines d'un substrat hypothétique du CYP3A4 à forte clairance intrinsèque (i.e., 1000 L/h chez l'adulte) en utilisant le modèle PCBP du fentanyl (20 mg/h, iv, 48 h) pour différents groupes d'âge (nouveaux-nés, 6 mois, 2 ans, 10 ans, et adultes).

Figure 1

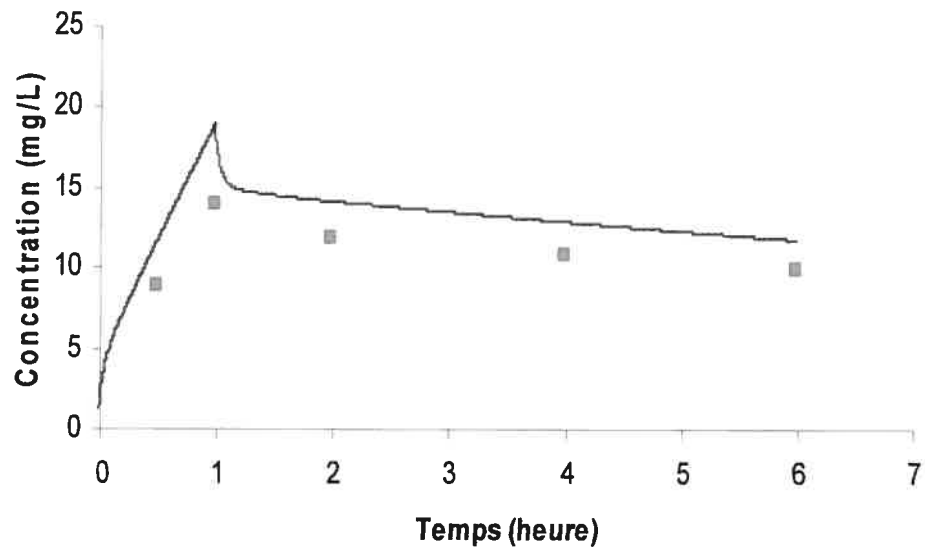


Figure 2

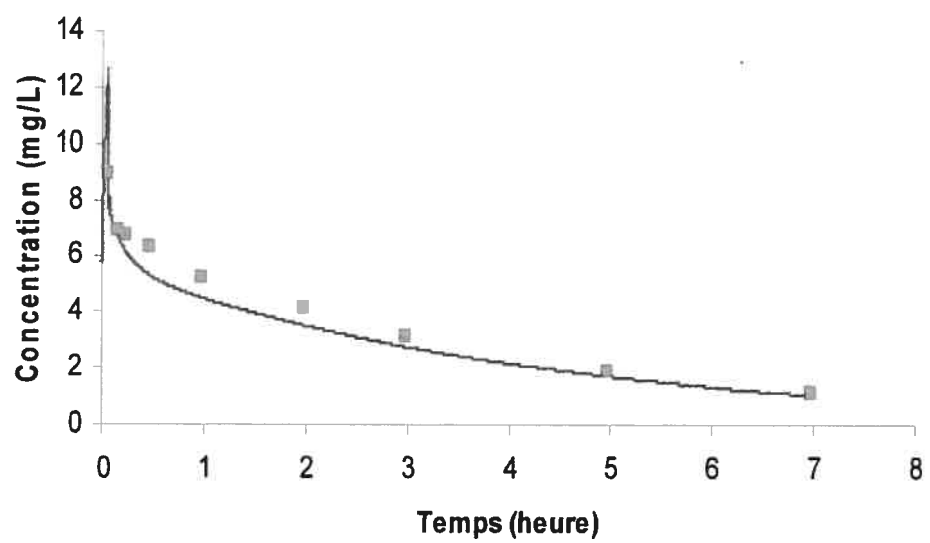


Figure 3

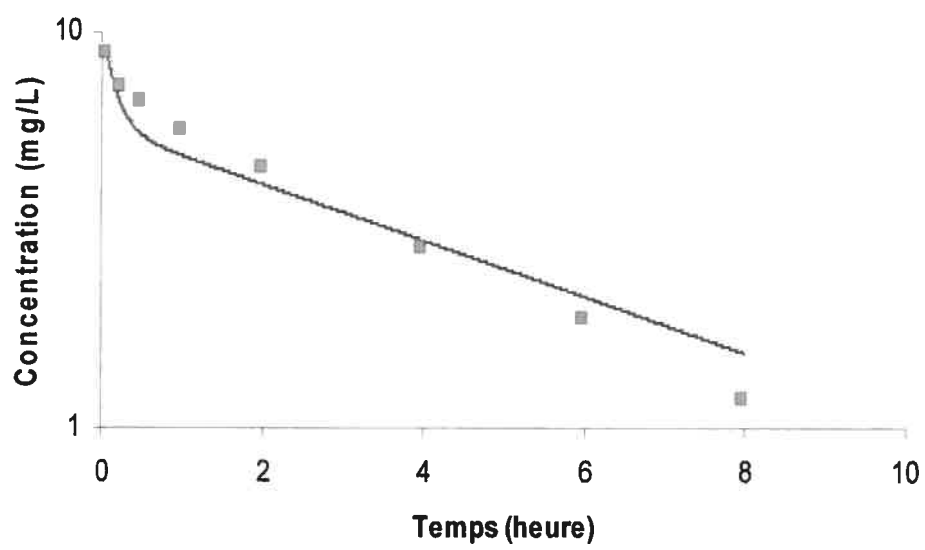


Figure 4

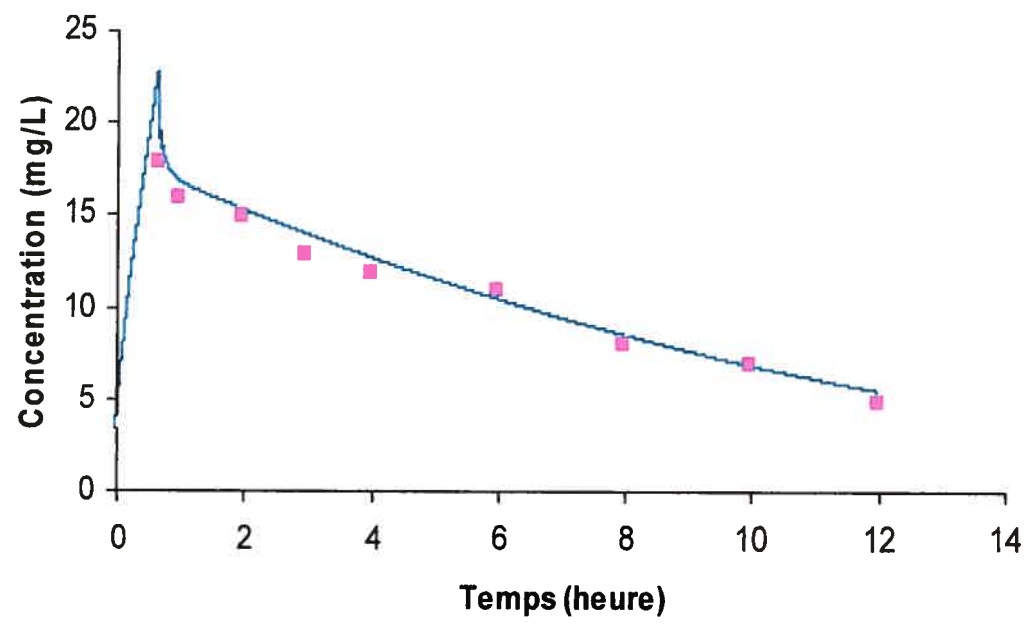


Figure 5

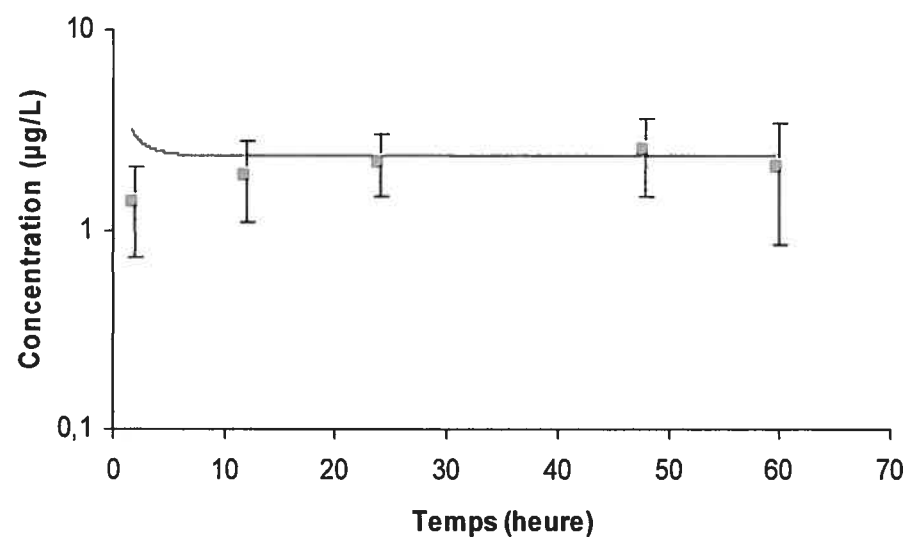


Figure 6

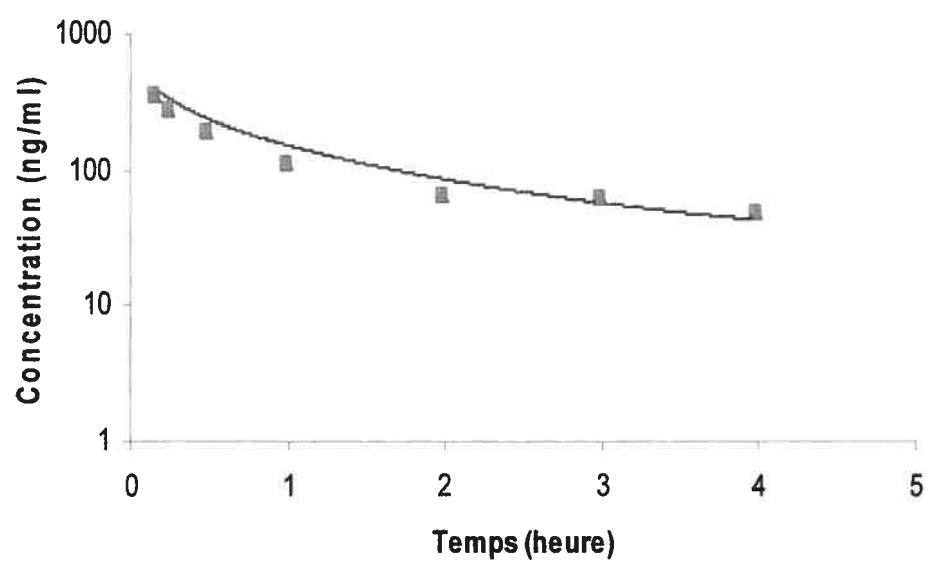


Figure 7

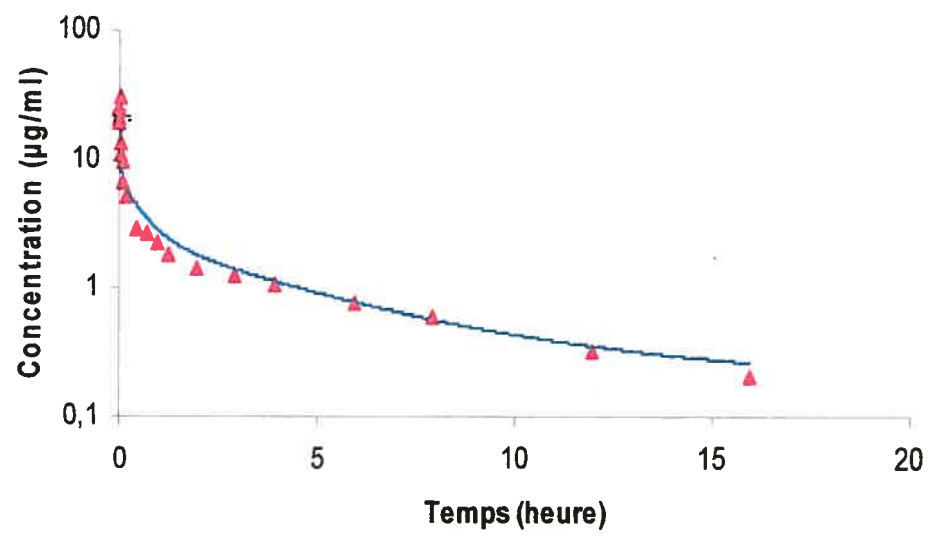


Figure 8

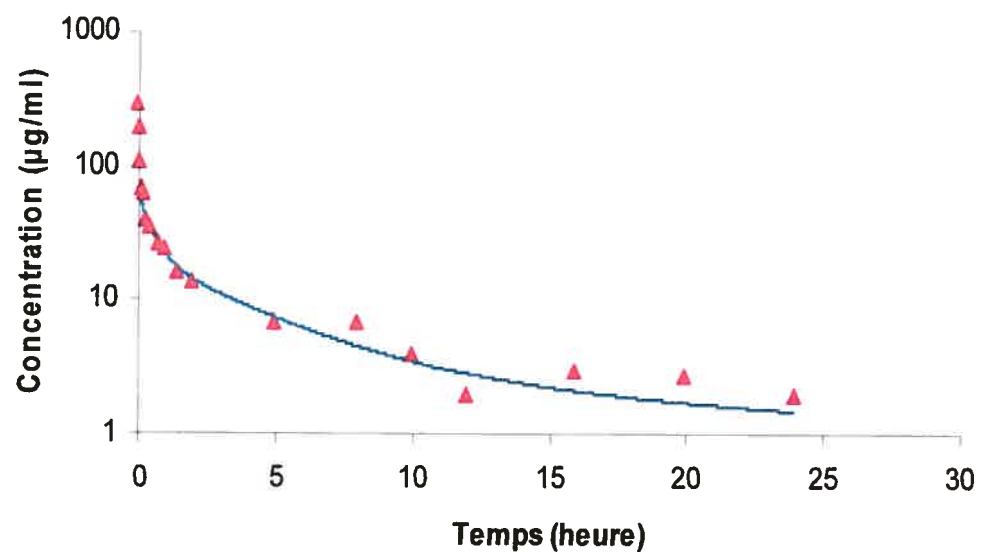


Figure 9

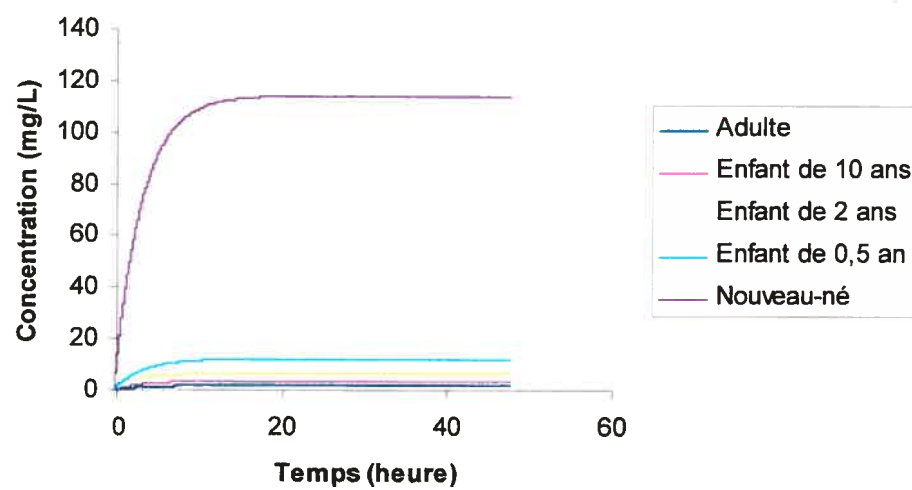


Figure 10

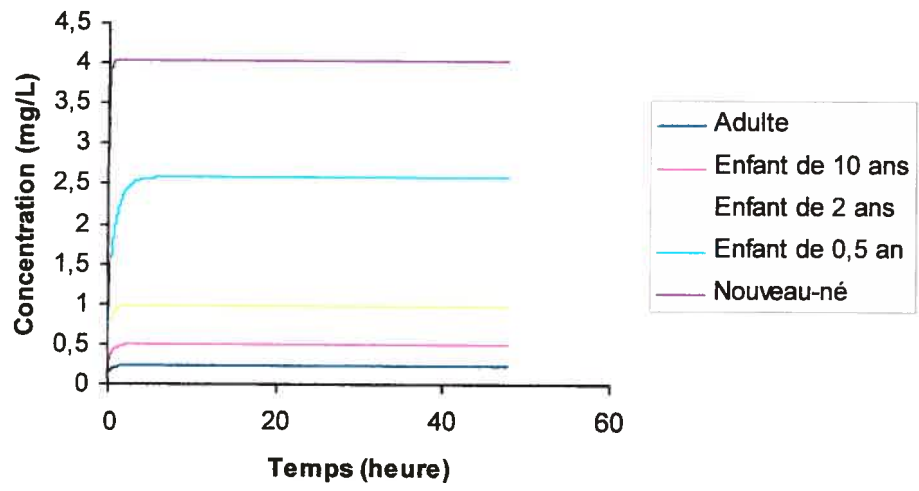


Figure 11

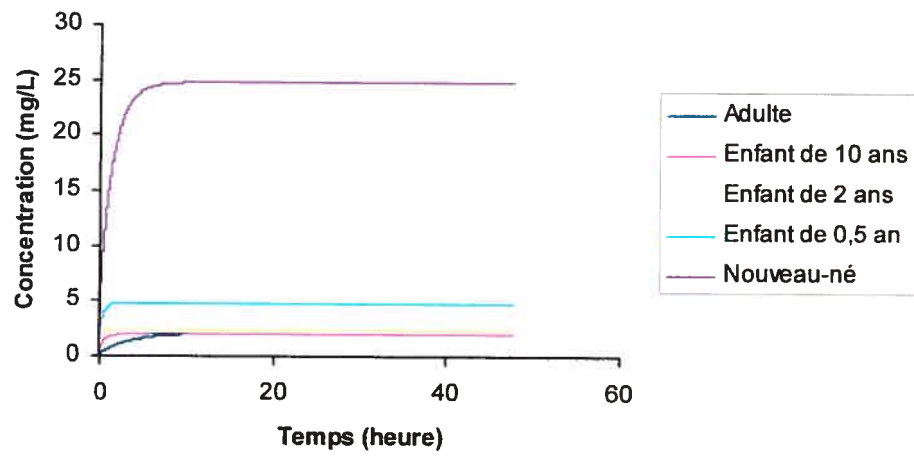
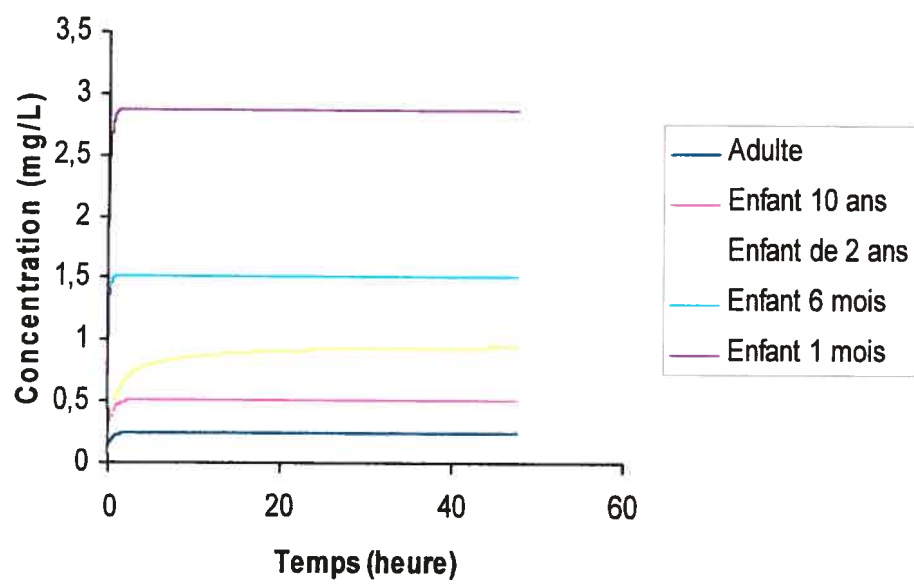


Figure 12



ANNEXE

Équations décrivant le volume des différents tissus en fonction de l'âge (âge en année) (Haddad *et al.* 2001)

Poids corporel (g).

$$Bw = -1.19 \text{ âge}^4 + 72.8 \text{ âge}^3 - 813.1 \text{ âge}^2 + 5535.6 \text{ âge}^1 + 4453.7$$

Foie (ml).

$$L = 0.0072 \text{ âge}^5 - 0.3975 \text{ âge}^4 + 7.90 \text{ âge}^3 - 65.624 \text{ âge}^2 + 262.02 \text{ âge}^1 + 157.52$$

Cerveau (ml).

$$Cer = 10^4 ((\text{âge} + 0.213) / (6.030 + 6.895 \text{ âge}))$$

Rein (ml)

$$R = 9.737E-4 \text{ âge}^5 - 0.0561 \text{ âge}^4 + 1.1729 \text{ âge}^3 - 10.34 \text{ âge}^2 + 44.604 \text{ âge}^1 + 28.291$$

Tissus faiblement perfusés

Muscle (ml)

$$M = 0.535 \text{ âge}^3 + 56.937 \text{ âge}^2 - 124.25 \text{ âge}^1 + 1051.3$$

Peau (ml)

$$P = -0.0992 \text{ âge}^4 + 4.2762 \text{ âge}^3 - 62.165 \text{ âge}^2 + 432.78 \text{ âge}^1 + 203.2$$

Autres tissus**Sang (ml)**

$$S = -0.0623 \text{ âge}^5 + 2.4425 \text{ âge}^4 - 31.37 \text{ âge}^3 + 149.98 \text{ âge}^2 + 31.305 \text{ âge}^1 + 393.7$$

Rate (ml)

$$R = -0.0091 \text{ âge}^4 + 0.3457 \text{ âge}^3 - 4.0754 \text{ âge}^2 + 22.269 \text{ âge}^1 + 11.05$$

Organe de reproduction (ml)

$$\text{OR} = -4.24\text{E-}5 \text{ âge}^6 + 1.8811\text{E-}3 \text{ âge}^5 - 0.03057 \text{ âge}^4 + 0.23266 \text{ âge}^3 - 0.9051 \text{ âge}^2 + 1.6802 \text{ âge}^1 + 1.86$$

Glandes (ml)

$$G = 9.6\text{E-}3 \text{ âge}^4 - 3081 \text{ âge}^3 + 3.045 \text{ âge}^2 + 3.2747 \text{ âge}^1 + 16.463$$

Le cœur (ml)

$$C = 0.0132 \text{ âge}^4 + 0.5051 \text{ âge}^3 - 5.7113 \text{ âge}^2 + 32.213 \text{ âge}^1 + 20.364$$

Intestin (ml).

$$\text{In} = 0.047817 \text{ âge}^4 + 1.925 \text{ âge}^3 - 22.382 \text{ âge}^2 + 107.09 \text{ âge}^1 + 51.125$$

Estomac (ml)

$$ES = 0.535 \text{ âge}^3 + 56.937 \text{ âge}^2 + 124.25 \text{ âge}^1 + 1051.3$$

Poumon (ml)

$$Po = -0.0346 \text{ âge}^4 + 1.506 \text{ âge}^3 - 20.31 \text{ âge}^2 + 123.99 \text{ âge}^1 + 59.213$$

Moelle osseuse (ml).

$$Mo = 0.0019956 \text{ âge}^6 - 0.11169 \text{ âge}^5 + 2.189 \text{ âge}^4 - 17.726 \text{ âge}^3 - 59.767 \text{ âge}^2 + 14.405 \text{ âge}^1 + 73.716$$

Tissu adipeux (ml).

$$TG = 6736 \text{EXP} (-1404 / (\text{âge}^{3.189} + 0.0001)) + (2380 \text{ âge} / (0.313 + \text{âge})) + 486$$

Squelette (ml)

$$Sq = -0.0306 \text{ âge}^5 - 0.5222 \text{ âge}^4 + 9.7109 \text{ âge}^3 - 197.97 \text{ âge}^2 + 1089.7 \text{ âge}^1 + 546.6$$

Équations décrivant le débit des différents tissus en fonction de l'âge

(Price *et al.* (2003))

Débit cardiaque (l/h)

$$QC = 0,012 \text{ âge}^3 - 1,2144 \text{ âge}^2 + 40,324 \text{ âge}^1 + 44,41$$

Débit Sanguin du muscle (ml/min/100g)

$$QM = -4^E-6 \text{ âge}^3 + 2^E-2 \text{ âge}^2 + 9^E-2 \text{ âge}^1 + 4,65$$

Débit sanguin de la peau (ml/min/100g)

$$QP = 4 \times 10^{-4} \text{ âge}^3 - 0,0118 \text{ âge}^2 - 0,0404 \text{ âge}^1 + 3,7627$$

Débit sanguin du cerveau

$$QB = 0,0024 \text{ âge}^4 + 0,1305 \text{ âge}^3 - 2,48 \text{ âge}^2 + 18,025 \text{ âge}^1 + 15,19$$

CHAPITRE TROISIEME:

3-ARTICLE II

APPROACHES FOR CONVERTING ADULT DOSE TO CHILDREN FOR
VARIOUS AGE GROUPS: RELEVANCE FOR RISK ASSESSMENT OF
ENVIRONMENTAL CHEMICALS.

D Gohore Bi and K Krishnan

Département de santé environnementale et santé au travail

Université de Montréal

Address for correspondence: K. Krishnan, DSEST, 2375 Cote Ste Catherine Room
4105, University of Montreal, Montreal, PQ, Canada, H3T 1A8.

Key words: children, dose, adult to children, dose conversion factor

For submission to: Journal of Children's Health

Abstract

Several approaches for converting the adult dose of pharmaceutical products for children of different ages are found in the clinical and biomedical literature. These are potentially useful in the context of health risk assessment, for conducting adult to child extrapolation of external dose of chemicals in the environment. The aim of this work was to analyse and compare various approaches available in the biomedical field for converting oral dose (mg/kg/d) of non-volatile chemicals from adults (A) to children of various age groups (newborn (N), infant (I), preschool (P) and highschool (H)). After a systematic literature review, the following methods were identified: Young's rule (I), Clark's rule (II), Fried's rule (III), body surface adjustment (IV) and pharmacokinetic approaches (V). Method I, based on age of children, yielded an adult/child dose conversion factor (A/C) of 1.3 and 0.94 respectively, for, P and H groups. Method II, based on body weight, yielded an A/C of 1 for all age groups, since the dose in terms of mg/kg/d was identical in all groups. Method III, recommended only for application to N and I groups based on an empirical formula, yielded A/C of 8 and 3, respectively. Method IV, facilitating dose calculations based on body surface differences, yielded A/C of 0.41, 0.64, 0.7, 0.8 respectively for N, I, P and H groups. Method V, based on steady-state concentrations calculated using PBPK models, yielded varying A/C factors as a function of the age-dependent clearance and volume of distribution, and these factors appear to be, in several cases, lower than those given by the above empirical approaches (particularly Methods I – III). The work undertaken in this study represents an initial attempt to evaluate the usefulness of existing methods for conducting adult-children conversion of exposure doses of environmental chemicals for risk assessment purposes.

Overall, the use of pharmacokinetic models should be sought instead of the empirical formulae for conducting adult-children dose extrapolations.

3.1 Introduction

Children may be at a higher risk than adults following exposure to certain environmental agents due to their immaturity, small stature, as well as activity patterns and behaviour (Chance et Harmsen 1998). It is therefore important to ensure that children as potentially susceptible sub-population, are adequately considered by the risk assessment approaches. Adult-children differences in susceptibility may be due to qualitative differences in exposure, pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. Whereas the exposure-level calculations provide estimates of potential dose (mg/kg/d), the pharmacokinetic tools help estimate the internal dose (e.g, blood concentrations, area under the concentration vs time curve). Currently there are not risk assessment tools or algorithms applicable for converting the acceptable oral dose for adults to children of various age groups. There have been suggestions of the use of an uncertainty factor to account for the adult-children differences (U.S. EPA 2002). However, several approaches for converting the adult dose of pharmaceutical products for children of different ages are found in the clinical and biomedical literature. These are potentially useful in the context of health risk assessment, for conducting adult to child extrapolation of external dose of chemicals in the environment.

The primary aim of this work was therefore to analyse and compare various approaches available in the biomedical field for converting oral dose (mg/kg/d) of non-volatile chemicals from adults (A) to children of various age groups (newborn (N), infant (I), preschool (P) and highschool (H)). Further, adult-child dose conversion was also conducted using physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models and compared with the empirical approaches.

3.2 Methodology

A systematic review of clinical and biomedical literature, specifically relating to paediatric drug dosage, was undertaken. This research also entailed a review of literature used by pharmacists and nurses (e.g., Reilly 1972; Libert 1976, Rouse *et al.* 1976; Munzenberger et Mckercher 1980, Rees *et al.* 2001). Overall, the available procedures are based on body surface, body weight or age of the child relative to adults. The following methods were identified in the present study: Young's rule (I), Clark's rule (II), Fried's rule (III), body surface adjustment (IV) and pharmacokinetic approaches (V).

3.2.1 Young's rule

This rule is based on the age of the child, regardless of the body weight (Bw) (Lack et Stuart-Taylor 1997). This rule suggests the use of a factor equal to the ratio of the age of the child to [age+12] for converting the adult dosage for children of various age groups:

$$\text{Child's Dose (mg)} = \frac{\text{Age (in years)}}{\text{Age (in years)} + 12} \times \text{Adult Dose (mg)} \quad [1]$$

For risk assessment purposes intending to convert dose expressed in mg/kg/d, the above equation becomes:

$$\text{Child' s Dose (mg/kg/d)} = \frac{\text{Adult Dose (mg/kg/d)}}{\left[\frac{\text{Age} \cdot (\text{in} \cdot \text{year}) + 12}{\text{Age (in year)}} \right] \times \frac{\text{Bw (Child)}}{\text{Bw (Adult)}}} \quad [2]$$

The above rule has been suggested for converting adult dose to children of 1 to 12 years of age. Further, it is appropriate if the height and weight associated with each group is considered typical (and not highly variable).

The Bw for various age groups used in the present study for performing the adult-child dose conversion are provided in Table 1.

3.2.2 Fried's rule

In clinical medicine, Fried's rule is recommended for determining dosage for infants, less than a year old (Reilly 1972). This rule adjusts the adult dose on the basis of the ratio of the age in months of the child to 150, as follows:

$$\text{Child' s dose (mg)} = \frac{\text{Age (in month)}}{150} \times \text{Adult dose (mg)} \quad [3]$$

For conversion of adult dose expressed in mg/kg/d to children of various age groups, the above equation becomes:

$$\text{Child' s dose (mg/kg/d)} = \frac{\text{Adult Dose (mg/kg/d)}}{150} \times \frac{\text{Bw (Child)}}{\text{Age (in month)} \times \text{Bw (Adult)}} \quad [4]$$

The body weights for various age groups used in the present study for conducting adult-child conversion are provided in Table 1.

3.2.3 Clark's rule

This rule reflects the practice of using weight as the dimension for dose calculations. It was proposed several years ago (Clark 1937) and some people still believe it is useful to adjust for the body weight differences alone to determine equivalent doses for children (Lack and Stuart-Taylor 1997). This rule is reflected by the following equation:

$$\text{Child's dose (mg)} = \frac{\text{Bw (child)}}{150} \times \text{Adult dose (mg)} \quad [5]$$

where Bw of child is expressed in pounds and 150 corresponds to adult Bw.

Dose expressed on the basis of body weight essentially remains the same, regardless of the age group. In other words,

$$\text{Child's dose (mg/kg/d)} = \text{Adult dose (mg/kg/d)} \quad [6]$$

3.2.4 Body surface adjustment

Physiological processes are known to be more closely related to body surface rather than body weight (Shirkey 1965; Gill and Ueda 1976). Body surface calculations also reflect inter-child variability in height and weight. This method has been used for determining dose to child of cytotoxic drugs and steroids (Maxwell 1989). For paediatric drug dosage, this rule is:

$$\text{Child's dose (mg)} = \frac{\text{SA (child)}}{1.73} \times \text{Adult dose (mg)} \quad [7]$$

where 1.73 is the adult body surface area (SA) in m².

For use in health risk assessment the above equation becomes:

$$\text{Child's dose (mg/kg/d)} = \frac{\text{Adult Dose (mg/kg/d)}}{\frac{\text{SA (Adult)}}{\text{SA (Child)}} \times \frac{\text{Bw (Child)}}{\text{Bw (Adult)}}} \quad [8]$$

3.2.5 Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models

These kinetic models describe the absorption, distribution, metabolism and elimination of chemicals on the basis of the physiological, biochemical and physicochemical

parameters. In the present study, adult to child dose conversion was conducted using PBPK models developed for fentanyl and theophylline, substances metabolized by CYP1A2 and CYP3A4. The parameters of the PBPK models for these substances in adults and various groups of children are given in Tables 2 -5. Additionally, these models account for the age-specific variation in the content of isoenzymes, by way of an infant scaling factor (ISF) (Table 6; Alcorn and McNamara 2002a, 2002b).

Using the PBPK for these substances, kinetic simulations and steady-state concentrations were obtained for a continuous administration of an oral dose of 20 mg (administration interval: 2 hr, oral absorption constant: 0.5 hr^{-1}). For simulations, four categories of hypothetical substrates were considered:

- Substrates of CYP1A2 with low intrinsic clearance (eg., 10 ml/h in adults) (referred to as PBPK I)
- Substrates of CYP1A2 with high intrinsic clearance (eg., 10 ml/h in adults) (referred to as PBPK II)
- Substrates of CYP3A4 with low intrinsic clearance (eg., 10 ml/h in adults) (referred to as PBPK III)
- Substrates of CYP3A4 with high intrinsic clearance (eg., 10 ml/h in in adults) (referred to as PBPK IV).

In each case, the simulations were conducted first for the adult, in order to identify the steady-state blood concentration associated with the exposure dose. Then, by iterative simulations, the oral dose that gives the same target steady-state concentration in children of various age groups was computed. The doses in adults and children were

then expressed on the basis of mg/kg, and the ratio was represented as the adult-to-child dose conversion factor.

3.3 Results

Young's rule, based on age of children, yielded an A/C conversion factor (FC) of 1.3 and 0.99, respectively for P and H groups. Whereas Clark's rule, based on body weight, yielded an A/C CF of 1 for all age groups, since the dose in terms of mg/kg/d was identical in all groups. Fried's rule, recommended only for application to N and I groups based on an empirical formula, yielded A/C FC of 8 and 3, respectively. For calculations based on body surface differences, the conversion factors were, 0.41, 0.64, 0.7 and 0.8 respectively for N, I, P and H groups. Figures 1 – 4 present the adult/child dose conversion factor for the newborn (N), infant (I), preschool (P) and highschool (H) groups obtained with these methods and compare them with those obtained using PBPK models. The A/C FC for CYP1A2 substrates estimated with PBPK modeling ranged from 2.5 to 0.6 for poorly cleared substances and from 0.8 to 1 for highly cleared substances. On the other hand, for CYP3A4 substrates, the calculated A/C conversion factors ranged between 0.6 and 1 regardless of the extent of intrinsic clearance.

Overall, the only methods that estimated A/C FC values above 1 in newborns were the Fried's rule (8) and PBPK III (2.6) (i.e., CYP 1A2 substrates with weak intrinsic clearance). For the infant, with the exception of the Fried's rule which gave a factor of 2.5, all other approaches gave factors lower than 1. In preschoolers, the calculations based the PBPK I and III (substances with weak intrinsic clearance) yielded a factor of 0.5, whereas other methods yielded a factor around unity. Finally, all methods gave an A/C of about 1 in high-schoolers.

3.4 Discussion

Several methods have been used in clinical medicine and biomedical fields for converting adult dose to children of various age groups. These methods in general are based on body surface or the body weight and are potentially useful in estimating adult/child dose conversion factor, particularly for orally administered drug and xenobiotics.

A comparative study of these methods reveals that the A/C factors were equal to or lower than 1 in most cases. The magnitude of the factor was greater in the newborn group. Clark's rule, Fried's rule and Young's rule gave child doses that are equal to or lower than adult dose, when expressed as mg/kg/d. Additionally, doses estimated by these methods are lower than actual initial doses prescribed by physicians (Munzenberger and Mckercher 1980). A number of published articles show that infant will be underdosed when the administration of a drug is based on infant's weight (Rane 1976; Singleton *et al.* 1987).

The child dose (mg/kg/d), based on the body surface area, is usually greater than the adult dose. Many physiological parameters are better correlated to body surface area (Shirkey 1965; Gill and Ueda 1976). This method is only used for the cytotoxic drugs or steroids drugs (Maxwell 1989) and recommended for hydrophilic drugs (Maxwell 1989). Errors of measurement are more likely with this method, but may be of less concern because the therapeutic ratio for most drugs is more than 50%, (Lack and Stuart-Taylor 1997), which is not the case for environmental pollutants. This inconvenience could limit its use in toxicological risk analysis.

PBPK modeling gave varying factors according to isoenzyme. The factor was usually below 1 except for xenobiotics weakly cleared by CYP1A2 in newborns. Reasons for this difference are probably due to the highly immature state of CYP1A2 isoenzyme in early life. Indeed, for substances with weak intrinsic clearances, the hepatic clearance is mainly dependent on enzyme levels. In such cases, PBPK modeling suggests that in order for newborns to have internal exposures equivalent to adults, the doses (in mg/kg/d) in newborns must be lower than in adults.

Factors estimated with the PBPK modeling approach are the more realistic, because these models take into account physiological, biochemical and physicochemical parameters that govern pharmacokinetics. The age-related changes in these parameters can easily be incorporated within PBPK models, as long as the necessary information is available. The drawback is that it can sometimes be very complex and tedious to determine the value of these parameters when they are unknown, particularly in children.

Overall, all these methods seem less conservative than the conventional method which uses a factor of 10 for interindividual variations. Currently, regulatory agencies are considering the use of an uncertainty factor of 10 just to account for adult-child differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. The current studies do not support the use of 10 for the pharmacokinetic aspect, in most cases. In general, it would be useful to apply the modeling tools to identify age groups and chemicals for which the A/C FC is likely to exceed 1 and to evaluate A/C as a function of target tissue dose and dose surrogates (e.g., metabolites).

3.5 Conclusion

This study shows the applicability of several methods from the paediatric drug dosing arena. These methods based on age, body weight and body surface area mostly give A/C of 1 or less, except in the case of newborns. PBPK models give A/C factors that are chemical- and age- specific. All factors obtained in this study were within the conventional interindividual uncertainty factor of 10. The tools analysed and developed in this study should be useful for conducting adult-child extrapolation of exposure doses in the content of toxicological risk assessment.

3.6 Reference

Alcorn J. and McNamara PJ. 2002. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. *Clin. Pharmacokinet.* **41**: 959–998.

Chance W, and Harmsen E. 1998. Children are different: environmental contaminants and children's health. *Can. J. Pub. Health* **89**: 59–513.

Clark A. 1937. *Handbuch der experimellen pharmakologie*. Berlin: Julius Springer.

Gill MA, and Ueda CT. 1976. Novel method for the determination of paediatric dosages. *Am. J. Hospl. Pharm.* **33**: 389–392.

Holliday MA. 1971. Metabolic rate organ size during growth from infancy to maturity and during late gestion and early infacy. *Pediatrics* **47**: 169–179.

Lack JA, and Stuart-taylor ME. 1997. Calculation of drug dosage and body surface area of children. *Br. J. Anaeth.* **78**: 601–605.

Libert L. 1976. Modifying therapy for the young. *Drug ther.* **1**: 6–14.

Maxwell GM. 1989. Paediatric drug dosing bodyweight versus surface area. *Drugs* **37**: 113–115

Munzenberger PJ, and Mckercher P. 1980. The pharmacist's dilemma. *Contemp. Pharm. Pract.* **1**: 11–15

Poulin P, and Theil FP. 2000. A priori prediction of tissue: plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically-based pharmacokinetic models in drug discovery. *J. Pharm. Sci.* **89**: 16–35.

Price K, Haddad S, and Krishnan K. 2003. Physiological modeling of age-specific changes in the pharmacokinetics of chemicals in children. *J. Toxicol. Environ. Health* **66**: 417–433.

Rane A, and Wilson JT. 1976. Clinical pharmacokinetics in infant and children. *Clin. Pharmacokinet.* **1**: 2–24

Rees JA, Smith I, and Smith B. 2001. Introduction to pharmaceutical calculations. London: Pharmaceutical Press.

Reilly MJ. 1972. Pediatric drug dosage. *Am. J. Hosp. pharm.* **29**: 699–700.

Rousse H, and Webber G. 1976. Calculations in pharmacy (4th ed.). Philadelphia, Toronto: J.B lippincott company.

Shirkey HC. 1965. Drug dosage for infant and children. *J. Am. Med. Assoc.* **193**: 443.

Singleton MA, Rosen JI, and Fisher DM. 1987. Plasma concentrations of fentanyl in infants, children and adults. *Can. J. Anaesth.* **34**: 152–155.

U.S. EPA (Environmental Protection Agency). 2002. Child-specific exposure factors handbook. National Center for Environmental Assessment, Washington, DC; EPA/600/P-00/002B. P. 448.

Table 1.
Body weights and body surface areas for various age groups¹.

| Age group | Body weight (kg) | Body Surface (m ²) |
|------------|------------------|--------------------------------|
| Newborn | 3.4 | 0.23 |
| Infant | 7.7 | 0.40 |
| Preschool | 12 | 0.55 |
| Highschool | 32 | 1.1 |
| Adult | 68 | 1.73 |

¹Data from US EPA (2002) and Rees (2001)

Table 2.
Tissue volumes used in the model.

| Tissue ¹ | Adult | Highschooler | Preschooler | Infant | Newborn |
|---------------------|-------|--------------|-------------|--------|---------|
| Liver | 1.8 | 0.87 | 0.48 | 0.27 | 0.16 |
| Brain | 1.4 | 1.36 | 1.12 | 0.75 | 0.38 |
| Kidneys | 0.27 | 0.15 | 0.08 | 0.05 | 0.03 |
| SPT | 32.2 | 10.17 | 2.73 | 1.66 | 1.66 |
| ADT | 15 | 4.56 | 2.68 | 1.68 | 1.45 |
| R.B | 13.2 | 15.59 | 5.99 | 2.64 | 0.65 |

¹SPT = slowly perfused tissues, ADT = adipose tissue, R.B = rest of body

Table 3.
Blood flows used in PBPK model for fentanyl¹

| Tissue ² | Adult | Highschooler | Preschooler | Infant | Newborn |
|---------------------|--------|--------------|-------------|--------|---------|
| Heart | 370 | 343.42 | 120 | 61 | 37 |
| Liver | 86 | 41 | 22.75 | 13.05 | 7.5 |
| Brain | 42.41 | 55.02 | 42.32 | 23.61 | 15.56 |
| SPT | 61.44 | 15.09 | 4.75 | 3.49 | 3.4 |
| ADT | 19.33 | 12.71 | 4.90 | 3.77 | 4.04 |
| R.B | 160.82 | 218.79 | 45.28 | 17.08 | 6.5 |

¹ Data from Holliday (1971) and Price *et al.* (2003)

²SPT = slowly perfused tissues, ADT = adipose tissue, R.B = rest of body

Table 4.
Blood flows used in PBPK model for theophylline¹.

| Tissue ² | Adult | Highschooler | Preschooler | Infant | Newborn |
|---------------------|--------|--------------|-------------|--------|---------|
| Heart | 370 | 343.42 | 120 | 61 | 37 |
| Liver | 86 | 41 | 22.75 | 13.05 | 7.5 |
| Kidneys | 65.1 | 35.13 | 18.63 | 7.24 | 1.79 |
| SPT | 61.44 | 15.09 | 4.75 | 3.49 | 3.4 |
| ADT | 19.33 | 12.71 | 4.90 | 3.77 | 4.04 |
| R.B | 138.13 | 238.68 | 68.97 | 33.45 | 20.27 |

¹Data from Holliday (1971) and Price *et al.* (2003)

²SPT = slowly perfused tissues, ADT = adipose tissue, R.B = rest of body

Table 5.
Tissue: blood partition coefficients¹.

| Tissue ² | Fentanyl | | | Theophylline | | |
|---------------------|----------|-------|---------|--------------|-------|---------|
| | Adult | Child | Newborn | Adult | Child | Newborn |
| Liver | 3.56 | 3.56 | 4.3 | 0.53 | 0.59 | 0.5 |
| Bra in | 4.91 | 4.91 | 4 | | | |
| Kidneys | | | | 0.56 | 0.63 | 0.56 |
| SPT | 2.86 | 1.63 | 1.5 | 0.25 | 0.58 | 0.52 |
| ADT | 24.3 | 15.1 | 22.6 | 0.41 | 0.42 | 0.39 |
| R.B | 3.56 | 3.56 | 4.3 | 0.53 | 0.59 | 0.52 |

¹Determined according to Poulin *et al.* (2000)

²SPT = slowly perfused tissues, ADT = adipose tissue, R.B = rest of body

Table 6.

Infant scaling factors (ISF) which reflect the development of a specific functional enzyme normalized to body weight ¹.

| Age (année) | RHSF ² | OSF ³ | | ISF ⁴ | |
|-------------|-------------------|------------------|--------|------------------|--------|
| | | CYP3A4 | CYP1A2 | CYP3A4 | CYP1A2 |
| Nouveau-né | 1.157 | 0.13 | 0.09 | 0.15 | 0.10 |
| 0.5 | 1.218 | 0.43 | 0.14 | 0.52 | 0.167 |
| 2 | 1.7 | 1 | 0.28 | 1.7 | 0.47 |
| 10 | 1.1 | 1 | 0.38 | 1.1 | 0.42 |

¹ Determined from Alcorn et McNamara (2002b).

² RHSF is the ratio between child and adult hepatic scaling factors.

³ OSF represents the ratio between child and adult enzymatic activities for a given isoenzyme.

⁴ ISF represents the extrapolation factor based on the ratio of intrinsic clearance

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Adult-to-newborn dose conversion factors according to the different methods of estimations (PBPK: physiologically-based pharmacokinetic model, PBPKI: CYP3A4 substrates with high intrinsic clearance, PBPKII: CYP3A4 substrates with weak intrinsic clearance, PBPKIII: CYP1A2 substrates with high intrinsic clearance, PBPKIV: CYP1A2 substrates with weak intrinsic clearance, SA: body surface area method, CLA: Clark's rule and FR: Fried's rule).

Figure 2. Adult-to-infant dose conversion factors according to the different methods of estimations (PBPK: physiologically-based pharmacokinetic model, PBPKI: CYP3A4 substrates with high intrinsic clearance, PBPKII: CYP3A4 substrates with weak intrinsic clearance, PBPKIII: CYP1A2 substrates with high intrinsic clearance, PBPKIV: CYP1A2 substrates with weak intrinsic clearance, SA: body surface area method, CLA: Clark's rule and FR: Fried's rule).

Figure 3. Adult-to-preschooler dose conversion factors according to the different methods of estimations (PBPK: physiologically-based pharmacokinetic model, PBPKI: CYP3A4 substrates with high intrinsic clearance, PBPKII: CYP3A4 substrates with weak intrinsic clearance, PBPKIII: CYP1A2 substrates with high intrinsic clearance, PBPKIV: CYP1A2 substrates with weak intrinsic clearance, SA: body surface area method, CLA: Clark's rule and YOU: Young's rule).

Figure 4. Adult-to-highschooler dose conversion factors according to the different methods of estimations (PBPK: physiologically-based pharmacokinetic model, PBPKI: CYP3A4 substrates with high intrinsic clearance, PBPKII: CYP3A4 substrates with weak intrinsic clearance, PBPKIII: CYP1A2 substrates with high intrinsic clearance, PBPKIV: CYP1A2 substrates with weak intrinsic

clearance, SA: body surface area method, CLA: Clark's rule and YOU: Young's rule).

Figure 1

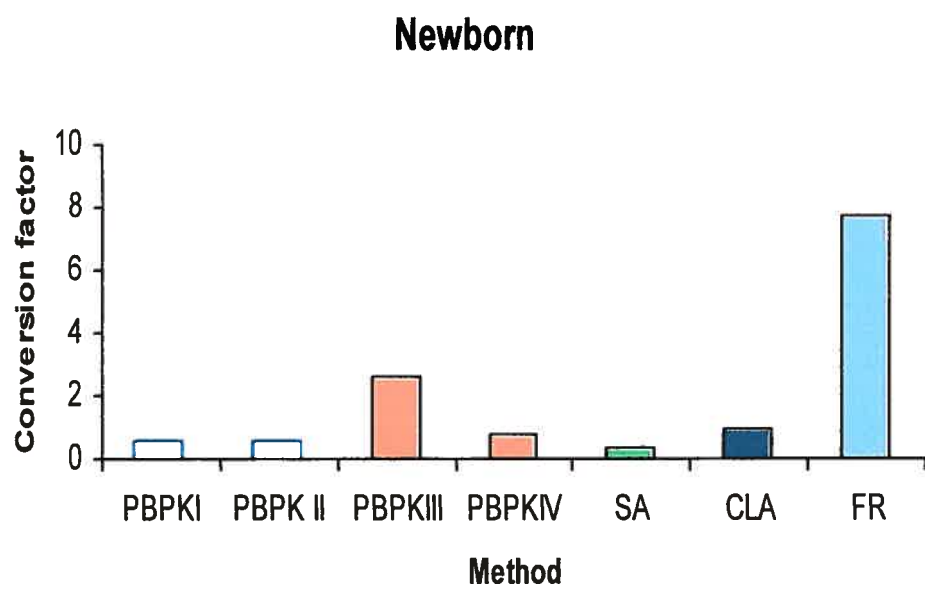


Figure 2

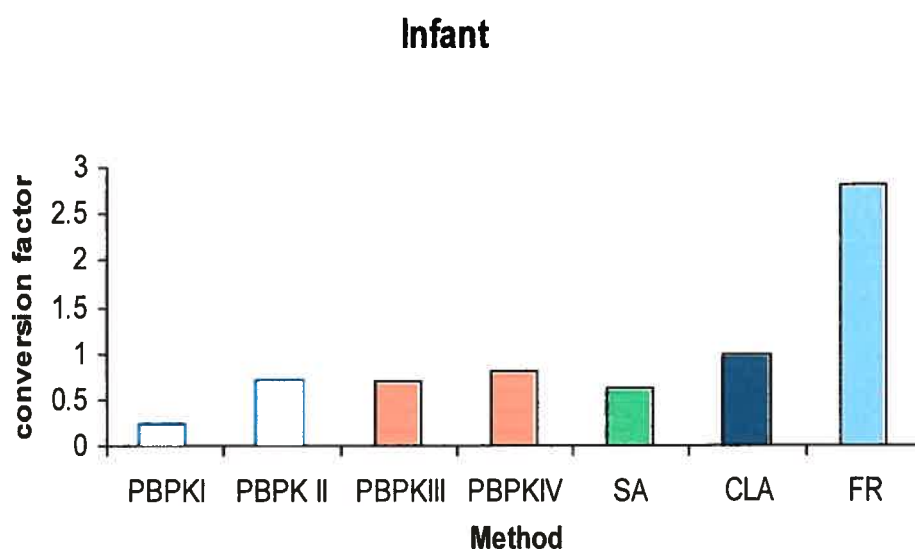


Figure 3

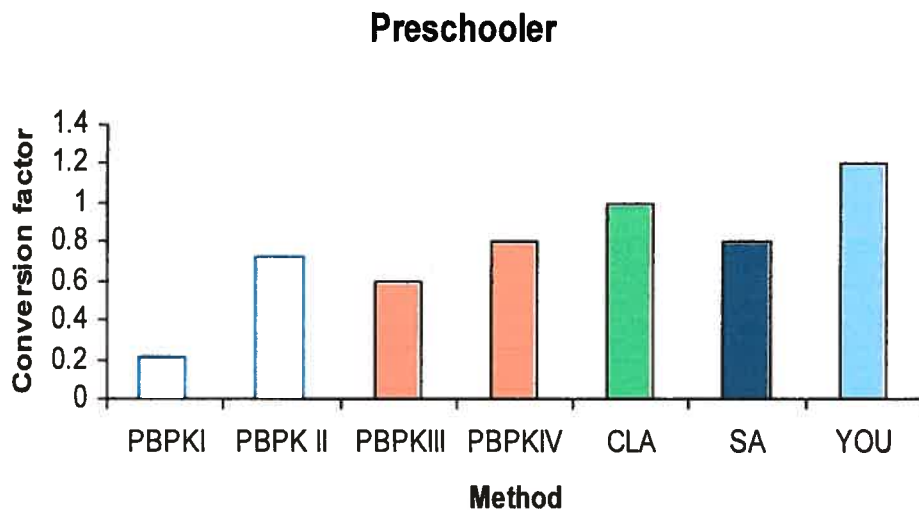
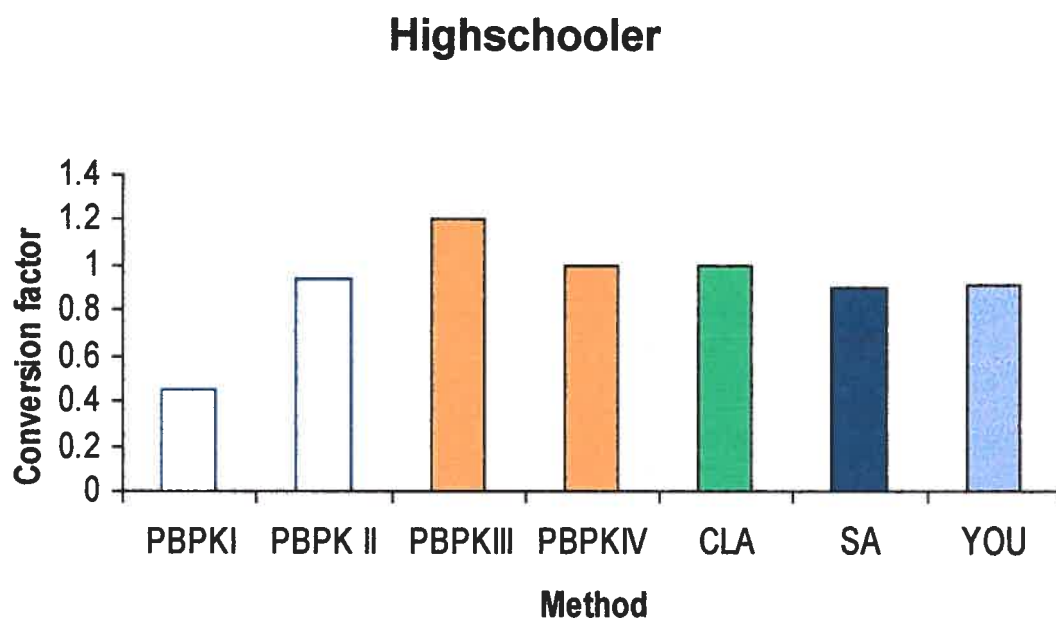


Figure 4



CHAPITRE QUATRIEME :

4- DISCUSSION GÉNÉRALE

DISCUSSION

Dans les cas d'exposition à des contaminants environnementaux, le risque pour la santé chez l'enfant pourrait être plus élevé que chez l'adulte dû à sa plus petite stature et son immaturité biologique. Devant cet état de fait, des efforts sont entrepris pour distinguer les doses de références entre l'enfant et l'adulte. Ces efforts tentent de révéler les différences pouvant exister entre l'adulte et l'enfant au niveau des paramètres influençant les doses potentielles (e.g., taux de contact, la fréquence d'exposition et la durée d'exposition) et au niveau des paramètres déterminant les doses internes. La dose interne est influencée par divers paramètres (i.e. physiologiques, physico-chimiques et biochimiques) qui gouvernent les processus pharmacocinétiques tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Plusieurs études ont établi des liens entre la variation en fonction de l'âge de certains processus pharmacocinétiques avec celle de certains de ces paramètres (Alvares *et coll.* 1974; Rane et Wilson 1976; Stewart et Hampton 1987; Clewell *et coll.* 2002; Hattis *et coll.* 2003). Ainsi, au niveau du métabolisme, des études ont permis d'estimer des facteurs ontogéniques de certains isoenzymes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques (Alcorn et McNamara 2002a, 2002b).

Dans la présente étude, ces facteurs ontogéniques ont été combinés avec les informations sur les changements des valeurs des paramètres physiologiques en fonction de l'âge pour développer des modèles pharmacocinétiques à base physiologiques chez les enfants de divers groupes d'âge. Ces modèles, qui n'existaient pas auparavant pour des enfants de ces groupes d'âge, ont permis d'estimer des facteurs de conversion entre la dose adulte et celle qui est équivalente chez l'enfant pour des substances métabolisées par les

isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4, nommément la théophylline et la fentanyl. Ces modèles ont été validés en comparant des simulations de concentrations sanguines et de clairances totales à des valeurs expérimentales recensées de la littérature. La validation démontre que ces modèles prédisent bien les valeurs de clairances précédemment mesurées (voir tableau V). De plus, les simulations du modèle du fentanyl de cette étude ont été comparées à celles provenant d'un modèle précédemment développé par Björkman *et coll.* (1998) chez l'adulte. Des valeurs d'erreurs prédictives ont été calculées pour faire cette comparaison et elles démontrent que le modèle de la présente étude prédit mieux la cinétique sanguine du fentanyl que le modèle de Björkman *et coll.* (1998). Les valeurs d'erreurs prédictives calculées sont de $2,5 \pm 25\%$ (cette étude) vs $5,2 \pm 33\%$ (Björkman *et coll.* 1998) pour les simulations comparées aux données expérimentales d'Hudson *et coll.* (1991), et de $0,29 \pm 23,93\%$ (cette étude) vs $8 \pm 42\%$ (Björkman *et coll.* 1998) pour celles comparées aux données de Varvel *et coll.* (1989). De façon générale les pourcentages d'erreurs prédictives pour tous les groupes d'âge étaient inférieurs à 20% pour les deux substances modélisées. Néanmoins, ces valeurs montrent l'existence d'une faible différence entre les concentrations prédites et les concentrations mesurées. Ces différences sont probablement liées à certaines variabilités qui s'introduisent dans les méthodes analytiques (e.g., au niveau du dosage ou de l'échantillonnage). Dans l'ensemble, les modèles reproduisent de façon fiable le profil de la concentration en fonction du temps. Cette fiabilité indique la justesse du choix de nos paramètres et confirme, par la même occasion, que la méthode d'estimation de nos débits sanguins est valide et justifiée.

Une fois validés, ces modèles ont été utilisés pour déterminer les facteurs de conversion qui permettent de passer de la dose adulte exprimée soit en mg soit en mg/kg à celle de l'enfant. Les différents résultats de ces simulations montrent que les substances métabolisées par les isoenzymes CYP1A2 ont des facteurs de conversion variables en fonction de l'amplitude de clairance intrinsèque de l'adulte. Ainsi pour les substances faiblement et moyennement clairées (5 à 100 L/h) ce facteur est environ 2,5 pour les nouveau-nés contre environ 0,8 pour les autres enfants. Ce qui suppose que pour obtenir une dose (mg/kg) chez le nouveau-né qui donne la même concentration à l'état stationnaire équivalente que celle de l'adulte il faut diviser la dose de ce dernier par un facteur de 2,5. Pour les autres enfants il faudra diviser la dose de l'adulte par 0,8. Autrement dit, ces facteurs indiquent que pour la même exposition interne, la dose d'exposition exprimée sur la base du poids corporel doit être plus faible chez les nouveau-nés que chez l'adulte et plus élevée chez les autres enfants que chez l'adulte. Cette plus faible dose chez le nouveau-né reflèterait l'immaturation enzymatique du CYP1A2, alors que la plus forte dose chez les autres groupes d'enfants serait plutôt liée à leur plus grande clairance expliquée par de plus grand volume de foie et débit sanguin hépatique par unité de poids corporel. Elle confirme également que la clairance hépatique de substances à faible clairance intrinsèque est entièrement dépendante de l'activité enzymatique. Les facteurs deviennent presque identiques dans tous les groupes pour cet enzyme lorsque la clairance intrinsèque de la substance devient élevée (1000 et plus). On note même une diminution remarquable du facteur de conversion de 2,5 (clairance intrinsèque faible) à 0,6 (clairance intrinsèque élevée). Cet état de fait confirme la dépendance de la clairance au débit sanguin hépatique.

Pour les substances métabolisées par le CYP3A4, les valeurs des facteurs de conversion sont pratiquement les mêmes pour tous les groupes d'âge et restent autour de l'unité quelle que soit la clairance intrinsèque de l'adulte. Ceci est expliqué par : (i) une activité de l'isoenzyme qui est presque mature dès les premiers moments de la vie mais également (ii) aux grands débits sanguins hépatiques des enfants proportionnellement à leur poids corporel. En effet dès la naissance la proportion de maturité est presque 13% de celle de l'adulte (Alcorn et McNamara 2002a) et les débits sanguins sont environ 1,3 fois supérieurs à celui de l'adulte. Compte tenu de ces résultats, on note que les facteurs de conversion restent pratiquement identiques pour tous les groupes d'âge indépendamment de l'isoenzyme pour les substances fortement clairées. Ce qui supposerait qu'à de très fortes clairances intrinsèques de l'adulte, l'amplitude du facteur de conversion serait indépendante de l'isoenzyme et du substrat. Cette amplitude serait autour de l'unité. En d'autres mots pour n'importe quel isoenzyme, le facteur de conversion est d'environ un (1) lorsque la substance a une forte clairance intrinsèque. Par contre pour des substances à faible clairance intrinsèque, l'amplitude du facteur de conversion est dépendante de l'isoenzyme surtout chez le nouveau-né. Les isoenzymes à faible facteur d'extrapolation ISF (facteur qui permet de passer de la clairance intrinsèque adulte à celle de l'enfant) pourraient avoir des facteurs de conversion de la dose au-delà de l'unité. Cependant pour des isoenzymes à ISF élevé, les FC seraient inférieurs à l'unité. Ce qui pourrait être le cas de l'isoenzyme CYP1E2 qui est impliquée dans le métabolisme de plusieurs substances chimiques environnementales telles que les amines aromatiques.

L'absence d'autres études de ce genre nous a emmenés à analyser les principales approches de conversion de la dose adulte à celle de l'enfant dans le domaine clinique et pharmaceutique. L'objectif étant de comparer les facteurs provenant de ces approches entre eux et avec ceux déterminés dans cette étude. Une revue systématique de la littérature biomédicale a été entreprise dans ce sens et a permis de répertorier plusieurs méthodes différentes (e.g., Shirkey 1965; Reilly 1972; Libert 1976; Rouse *et coll.* 1976; Munzenberger et Mckercher 1980; Rees *et coll.* 2001). De façon générale, toutes ces méthodes étaient basées sur le poids corporel, l'âge ou encore la surface corporelle. Celles qui ont été retenues pour leur emploi courant sont: (i) la règle de Young, (ii) la règle de Fried, (iii) la règle de Clark, et (iv) le calcul de la dose basée sur la surface corporelle. Les trois premières règles sont basées sur les algorithmes empiriques. Elles donnent des facteurs de conversion de 1 ou autour de 1 excepté la règle de Fried qui donne des facteurs de 8 et de 3 pour le nouveau-né et enfant de 0,5 ans.

Les méthodes de calcul basées sur la surface corporelle, donnent des facteurs de conversion inférieurs à l'unité. Ce qui les rapproche des modèles PCBP pour les substances à forte clairance intrinsèque ou pour les substances métabolisées par des isoenzymes à ISF élevés. En d'autres mots, les méthodes basées sur la surface corporelle et les modèles PCBP donnent des facteurs de conversion presque semblables pour tous les enfants à l'exception du nouveau-né pour les substances faiblement métabolisées par les isoenzymes à faibles ISF. Cette concordance de résultat entre les modèles PBCP et la méthode basée sur la surface corporelle n'est pas fortuite. En effet plusieurs études ont montré que la surface corporelle était bien corrélée à plusieurs paramètres physiologiques (Maxwell 1989; Rees *et coll.* 2001). Les différents facteurs calculés avec

les différentes méthodes indiquent que les méthodes empiriques sont plus conservatrices que les méthodes physiologiques, bien que ces dernières semblent estimer la meilleure dose. Néanmoins, de façon générale, toutes ses méthodes restent moins conservatrices que le facteur conventionnel de 10 utilisé en analyse de risque.

Les approches proposées dans ce projet de recherche permettent de contourner les difficultés rencontrées en analyse de risque toxicologique des enfants. Ces difficultés peuvent être expliquées en partie par l'inexistence de données pharmacocinétiques sur les polluants environnementaux chez les enfants, et aussi par l'absence de valeurs sur les paramètres physiologiques tels que les débits sanguins hépatiques chez les enfants. En effet, dans ce projet, pour pallier à ces difficultés des modèles PCBP ont été développés et validés pour des produits pharmaceutiques dont les données pharmacocinétiques existaient chez l'enfant. La nature mécaniste et l'incorporation des changements physiologiques en fonction l'âge dans ces modèles leur permettent d'estimer des FC de doses adultes à celles de l'enfant de toute âge. Cette estimation, basée sur les mécanismes fondamentaux de la pharmacocinétique, permettra à coup sûr de réduire l'incertitude reliée à l'extrapolation des doses journalières acceptable de l'adulte à l'enfant. L'incorporation des facteurs ontogéniques appropriés des isoenzymes dans ces modèles permettra de prédire la dosimétrie de n'importe quel xénobiotique (i.e., produits pharmaceutiques ou polluants environnementaux). Pour avancer les connaissances et faciliter l'analyse de risque toxicologique prédictive chez les enfants, les futurs efforts de recherche devraient donc se focaliser vers l'obtention de données reliées à ses facteurs ontogéniques pour les isoenzymes impliquées dans le métabolisme des polluants environnementaux, notamment le CYP1A2 et CYP1E2. Les approches

développées dans de ce projet deviendront sans aucun doute des outils pertinents dans l'analyse de risque des polluants environnementaux chez les enfants

CHAPITRE CINQUIEME :

5- BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

Abraham M.H., Kamlet M.J., Doherty R.M., et Weathersby P.K. 1985. Solubility properties in polymers and biological media: 2. the correlation and prediction of solubilities of non electrolytes in biological tissues and fluids. *J. Med. Chem.* 28: 865–870.

Adolph E.F. 1949. Quantitative relations in the physiological constitutions of mammals. *Science* 109: 579–585.

Alcorn J., et McNamara P.J. 2002a. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. *Clin. Pharmacokinet.* 41: 959–998.

Alcorn J., et McNamara P.J. 2002b. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. *Clin. Pharmacokinet.* 41: 1077– 1094.

Alvares A.P., Kapelner S., Sassa S., et Kappas A. 1974. Drug metabolism in normal children, Lead-poisoned children, and normal adults. *Clin. Pharm. Ther.* 2: 179-183.

Andersen M.E., Gargas M.L., Jones R.A., et Jenkins L.J. 1980. Determination of the kinetic constants for metabolism of inhaled toxicants *in vivo* by gas uptake measurements. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54: 100–116.

- Andersen M.E., Clewell H.J. III, Gargas M.L., Smith F.A., et Reitz R.H. 1987. Physiologically-based pharmacokinetics and risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 87: 185–205.
- Arms A.D., et Travis C. 1988. Reference physiological parameters in pharmacokinetic modeling. Office of Health and Environmental Assessment. *EPA/600/6-88/004:1-1-7.16.*
- Barrett D.A., et Rutter N. 1994. Percutaneous lignocaine absorption in newborn infants. *Arch. Dis. Child.* 71: F122–F124.
- Björkman S., Wada DR., et Stanski D R. 1998. Application of physiologic models to predict the influence of changes in body composition and blood flows on the pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in patients. *Anesthesiol.* 88: 657–667.
- Bourin M., et Lièvre M. (eds). 1993. Cours de pharmacologie (3^{ème} ed.). Paris: Edition marketing.
- Brown R.P., Delp M.D., Lindsted S.L., Rhomberg L.R., et Beliles R.P. 1997. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol. Ind. Health* 13: 407–481.

- Caster W.O., Poncelet J., Simon A.B., et Amrmstrong W.B. 1956. Tissue weights of the rat. I. Normal values determined by dissection and chemical methods. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 91: 122–126.
- Chance W., et Harmsen E. 1998. Children are different: environmental contaminants and children's health. *Can. J. Pub. Health* 89: 59–513.
- Chen H.G., et Gross J.F. 1979. Estimation of tissue to plasma partition coefficients used in physiological pharmacokinetic models. *J. Pharmacokinet. biopharm.* 7: 117–125.
- Clewell H.J., Teeguarden J., McDonald T., Sarangapani R., Lawrence G., Covington T., Gentry R., et Shipp A. 2002. Review and evaluation of the potential impact of age and gender – specific pharmacokinetic differences on tissue dosimetry. *Crit. Rev. Toxicol.* 32: 329–389.
- Connell D.W., Braddock R.D., et Mni S.V. 1993. Prediction of the partition coefficient of lipophilic compounds in the air-mammal tissues systems. *Sci. Total Environ. Suppl. Pt 2* 1383–1396.
- Dorne J.L.C.M., Walton K., et Renwick A.G. 2001. Uncertainty factors for chemical risk assessment: Human variability in the pharmacokinetics of CYP1A2 probe substrates. *Food Chem. Toxicol.* 39: 681 – 696.

- Domench R.J., Hffman J.E., Noble M.M., Saunder K.B., Hensen J.R., et subijanto S. 1969. Total and reginal coronary blood flow measured by radioactive microsphere in conscious and anesthetized dogs. *Circ. Res.* 25: 581–596.
- Filser J.G., et Bolt H.M., 1979. Pharmacokinetic of halogenated ethylenes in rat. *Arch. Toxicol.* 42: 123–136.
- Gabielson J.L., Paalkow L.K., et Nordstrom L.A. 1984. A physiologically-based pharmacokinetic model for theophylline disposition in the pregnant and non-m pregnant-rat. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 12: 149–165.
- Gallo J.M., Lam F.C., et Perrier D.G. 1987. Area method for the estimation of pharmacokinetics. *Biopharm.* 165: 271–280.
- Gargas M.L., Andersen M.E., et Clewell H.J. 1986. A physiologicall-based simulation approach for determining metabolic rate constants from gas uptake data. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 98: 87–99.
- Gargas M.L., et Andersen M.E. 1989. Determinating the kinetic constants of chlorinated ethane metabolism in the rat from rates of exhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99: 344–353.
- Gargas M.L. 1991. Chemical – specific constants for physiologically – based pharmacokinetic models. *Chem. Ind. Inst. Toxicol. Acivities.* 11: 2– 11.

- Ginsberg G., Hattis D.H., Sonawane B., Russ A., Banati P., Kozlak M., Smolenski S., et Goble R. 2002. Evaluation of chil/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicol Sci.* 66: 185-200.
- Ginsberg G., Hattis D.H., Russ A., et Sonawane B. 2004. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of caffeine and theophylline in neonates and adults: implications for assessing children's risk from environmental agents. *J. Toxicol. Environ. Health* 67: 297–329.
- Haddad S., Gad S.C., Tardif R., et Krishnan K. 1995. Statistical approaches for the validation of physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models. *Toxicologist* 15: 48–48.
- Haddad S., Pelekis M.L., et Krishnan K. 1996. A methodology for solving physiologically based pharmacokinetic models without the use of simulation software. *Toxicol. Lett.* 85: 113–126.
- Hattis D., Ginsberg G., Sonawane B., Smolenski S., Russ A., Kozlak M., et Goble R. 2003. Differences in pharmacokinetics between children and adults – II. Children's variability in drug elimination half – lives and in some parameters needed for physiologically – based pharmacokinetic modeling. *Risk Anal.* 23: 117 – 142.

- Hudson R.J., Thomson I.R., Cannon J.E., Friesen R.M., et Meatherall R.C. 1986. Pharmacokinetics of fentanyl in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiol.* 64: 334–338.
- International Commission on Radiological Protection 1975. Report of the task group on the reference man. Oxford: Pergamon Press.
- Ishizaki J., Yokogawa K., Nakashima E., et Ichimura F. 1997. Relations between the hepatic intrinsic clearance or blood cell-plasma partition coefficient in the rabbit and the lipophilicity of basic drug. *J. Pharm. Pharmacol.* 49: 768–772.
- Jepson G.W., Hoover D.K., Black R.K., McCafferty J.D., Mahle D.A., et Gearheart J.M. 1994. A partition coefficient determination method for non-volatile chemicals in biological tissues. *Fund. Appl. Toxicol.* 22: 519–524.
- Jill A.J.B., Funk L.M., Fontain R., et Sedman R. 1996. Quantifying the distribution of inhalation exposure in human populations: distribution of minute volumes in adults and children. *Environ. Health Perspect.* 104: 974–79.
- Johanson G., et Naslund P.H. 1988. Spreadsheet programming: A new approach in physiologically-based modeling of solvent. *Toxicol. Lett* 41: 115-127

- Krishnan K., et Andersen M.E. 1991. Interspecies scaling in pharmacokinetics. Dans: *New trends in Pharmacokinetics* (A. Rescigno et A.K. Thakkur, ed.), pp. 203–226. Plenum Press, New York.
- Krishnan K., et Andersen M.E. 1994. Physiologically based pharmacokinetic modeling in toxicology. Dans *Principles and methods of toxicology* (W.A Hayes, ed.), 3rd Ed., PP. 149 – 187. Raven Press Ltd., New York.
- Krishnan K., et Pelekis M. 1995. Hematotoxic interactions: occurrence, mechanism and predictability. *Toxicology*. 105: 355–364.
- Krishnan K., et Andersen M.E. 2001. Physiologically based pharmacokinetic modelling in toxicology in *Principles and methods of toxicology* (W.A Hayes, Ed.), 4rd Ed., PP. 149 – 187. Raven Press, Ltd., New – York.
- Lam C.W., Chen M.L., et Chou W.L. 1982. Determination of tissue: blood partition coefficients in physiologically-based pharmacokinetic models. *J. Pharm. Sci.* 71: 454–456.
- Law F.C.P., Abedini S., et Kennedy C.J. 1991. A biologically based toxicokinetic model for pyrene 3 in rainbow trout. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 110: 390–402.
- Libert L. 1976. Modifying therapy for the young. *Drug Ther.* 1: 6–14

- Lin J.H., sugiyama Y., Awazu S., et Hanano M. 1978. Correction, between in vitro and in vivo drug metabolism rate oxidation of ethoxybenzamide in rate. *J. Pharmacokinet. BioPharm.* 6: 372–337.
- Lin J.H., Sugiyama Y., Awazu S., et Hanano M. 1982. In vitro and vivo evaluation of the tissue to blood partition coefficients for physiological pharmacokinetics models. *Pharmacokinet. Biopharm.* 10: 637–647.
- Lindup W.E. 1987. Plasma protein binding of drug –some basic and clinical aspects. *Prog. Drug Metab.* 10: 141–185.
- Maxwell G.M. 1989. Paediatric drug dosing bodyweight versus surface area. *Drugs* 37: 113–115
- Munzenberger P.J., et Mckercher P. 1980. The pharmacist's dilemma. *Contemp. Pharm. Pract.* 1: 11–15
- Mordenti J., et Chappell W. 1989. The use of interspecies scaling in toxicokinetics. Dans: *Toxicokinetics and drug development* (A. Yacobi J.P., Skelly V.K., et Batra eds.), pp. 42–96. Pergamon press, New York.
- Murphy J.E., Janszen B.B., et Garga M.L. 1995. An in vitro method for determination of tissue partition coefficients of non-volatile chemicals such as 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-dioxin and estradiol. *J. Appl. Toxicol.* 15: 147–152.

- Nakajima T., et Sato A. 1979. Enhanced activity of liver drug-metabolizing enzymes for aromatic and chlorinated hydrocarbons following food deprivation. *Toxicol. Appl. Toxicol.* 15: 147–152.
- Pang K.S., Rowland M., et Tozer T.N. 1978. In vivo evaluation of Michaelis – Menten constants of hepatic drug – eliminating system. *Drug Metab. Dispos.* 6: 197–200.
- Paterson S., et Mackay D. 1989. Correlation of tissue, blood, and air partition coefficients of volatile organic chemicals. *Br. J. Ind. Med.* 46: 321–328.
- Poulin P., et Krishnan K. 1995. An algorithm for prediction tissue: blood partition coefficients of organic chemicals from n-octanol: water partition coefficient data. *J. Toxicol. Environ. Health* 46: 101–113.
- Poulin P., et Krishnan K. 1996. A mechanistic algorithm for predicting blood: air partition coefficients of organic chemicals with the consideration of reversible binding in haemoglobin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 136: 136–137.
- Poulin P., et Krishnan K. 1998. A quantitative structure-toxicokinetic relationship model for highly metabolised chemicals. *ATLA* 26: 45–59.

- Price K., Haddad S., et Krishnan K. 2003. Physiological modeling of age – specific changes in the pharmacokinetics of organics chemicals in children. *J. Toxicol. Environ. Health* 66: 417– 433.
- Rane A., et Wilson J. T. 1976. Clinical pharmacokinetics in Infant and Children. *Clin. Pharm.* 1: 2– 24
- Rees J.A., Smith I, et Smith B. 2001. Introduction to pharmaceutical calculations. London: Pharmaceutical Press
- Reilly M.J. 1972. Pediatric drug dosage. *Am. J. Hosp. pharm.* 29: 699–700.
- Reitz R.H., McCroskey P.S., Part C.N., Andersen M.E., et Gargas M.L. 1990. Developpment of a physiologicall-based pharmacokinetic model for for risk assessment with 1,4-dioxane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 105: 37–54.
- Ross R., Leger L., Guardo R., de Guise J. et Pike B.G. 1991. Adipose tissue volumes measured by magnetic resonance imaging and computerized tomography in rats. *J. Appl. Physiol.* 70: 2164–2172.
- Rousse H., et Webber G. 1976. Calculations in pharmacy (4th ed.). Philadelphia, Toronto: J .B lippincott company.

- Shirkey H.C. 1965. Drug dosage for infant and children. *J. Am. Med. Assoc.* 193: 443.
- Stewart C.F., et Hampton E.M. 1987. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clin. Pharm.* 6: 548–563.
- Timmer S.G., Eccles J., et O'Brien K. 1985. How children use time. In: Juster F.T., Stafford F.P. eds. Time, goods, and well-being. University of Michigan, Survey Research Center, Institute for Social Research, Ann Arbor, MI, pp.353–380.
- Travis C.C., et Hattermer-Frey H.A. 1991. Physiological Pharmacokinetic models. Dans: Statistics in toxicology (D. Krewski et C. Franklin, Eds.), Gordon and Breach, New York. p. 170.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency). 2002. Child-Specific Exposure Factors Handbook. National Center for Environmental Assessment, Washington, DC; EPA/600/P-00/002B. P. 448.
- Varvel J.R., Shafer S.L., Hwang S.S., Coen P.A., et Stanski D.R. 1989. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiol.* 70: 928–934
- Waller C.L., Evans M.V., et McKinney J.D. 1996. Modeling the cytochrome P450-mediated metabolism of chlorinated volatile organic compounds. *Drug Metab. Dispos.* 24: 203–210.

Williams P.R.D., Holicky K.C., and Paustenbach D.J. 2003. Current Methodes for Evaluating children's exposures for use in health risk assessment. *J. Child. health* 1: 41-98.

Yamaguchi T., Yabuki M., Saito S., Watanabe T., Nishimura H., Isobe N., Shono F., et Matsuo M. 1996. Research to develop a predicting system of mammalian subacute toxicity (3) construction of a predictive toxicokinetic model. *Chemosphere* 33: 2441-2468.