

2m11.2861.7

Université de Montréal

Étude comparative de divers modèles  
toxicocinétiques

par

Nathalie Gosselin

Département de mathématiques et de statistique  
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.Sc.)  
en Mathématiques appliquées

avril 2001

© Nathalie Gosselin, 2001



QA  
3  
154  
2001  
15.016

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**Étude comparative de divers modèles  
toxicocinétiques**

présenté par

**Nathalie Gosselin**

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

*Marlène Frigon*

---

(président-rapporteur)

*Robert Brunet*

---

(directeur de recherche)

*Gaétan Carrier*

---

(co-directeur)

*Anne Bourlioux*

---

(membre du jury)

Mémoire accepté le :

*23 juillet 2001*

---

## SOMMAIRE

---

Ce travail de recherche a pour but de faire la comparaison entre une nouvelle méthode de modélisation de toxicocinétique et une méthode plus ancienne. La nouvelle se nomme la méthode de modélisation dynamique à base biologique et l'ancienne se nomme la méthode de modélisation à base physiologique dont l'abréviation est PBPK.

Pour établir les paramètres et les équations utilisés par chacune d'elles, un bref résumé des méthodes sera exposé au chapitre 1. Des scénarios d'exposition seront développés au chapitre 2 dans le but de déterminer les relations entre les paramètres des deux méthodes. À partir des nouvelles relations, des simulations sur une substance inhalée testeront l'impact d'hypothèses employées par la méthode PBPK et testeront la différence numérique entre ces deux méthodes de modélisation toxicocinétique.

## REMERCIEMENTS

---

Je voudrais d'abord remercier mon directeur Robert Brunet pour sa grande disponibilité à chaque étape de ma recherche, pour ses judicieux conseils ainsi que pour ses encouragements face à mon travail. Je voudrais aussi exprimer mes remerciements à mon co-directeur Gaétan Carrier pour son enthousiasme porté à mon travail de recherche, ceci fût une motivation importante pour l'avancement de mon mémoire. Je remercie mes deux directeurs d'avoir bien voulu m'aider financièrement tout au long de mon projet.

Je tiens aussi à remercier le Département de mathématiques et de statistiques qui a mis à ma disposition des ordinateurs et une salle de travail pour la réalisation de mon mémoire. Je remercie aussi Nicolas Beauchemin, Alexandre Girouard et Pehoh Rathé pour leurs aides en informatique.

Finalement, je désire exprimer ma gratitude aux membres de ma famille et à mes amis pour leurs encouragements et leur support moral dans la poursuite de mes études.

# Table des matières

---

Sommaire .....	iii
Remerciements .....	iv
Table des figures .....	vi
Liste des tableaux .....	ix
Introduction .....	1
Chapitre 1. Présentation des méthodes de calcul appliquées à la toxicocinétique .....	4
Chapitre 2. Comparaison des deux méthodes selon différents scénarios d'exposition .....	28
Chapitre 3. L'application des modèles de modélisation toxicocinétique sous différentes hypothèses .....	57
Chapitre 4. Discussion .....	76
Bibliographie .....	80

## Table des figures

---

1.1.1	Diagramme de la circulation sanguine . . . . .	5
1.1.2	Schéma d'un compartiment dans un modèle PBPK sans élimination	6
1.1.3	Schéma d'un compartiment dans un modèle PBPK avec excrétion et/ou métabolisation . . . . .	7
1.2.1	Schéma d'un modèle dynamique sans élimination à deux comparti- ments . . . . .	15
1.2.2	Schéma d'un modèle dynamique avec excrétion et/ou métabolisation	16
1.2.3	Schéma utilisé pour un test de cohérence . . . . .	21
2.1.1	Modèle utilisé par la méthode PBPK (sans échange via la respira- tion) . . . . .	31
2.1.2	Modèle à charge sanguine regroupée pour la méthode PBPK (sans échange via la respiration) . . . . .	32
2.1.3	Modèle utilisé par la méthode de modélisation dynamique à base biologique(sans échange via la respiration) . . . . .	36
2.2.1	Modèle utilisé par la méthode PBPK (avec une administration et une élimination via la respiration) . . . . .	48
2.2.2	Modèle utilisé par la méthode dynamique(avec une administration et une élimination via la respiration) . . . . .	52
3.2.1	Rapport entre les solutions exactes de $C_a(t)$ et $C_{out}(t)$ : $\frac{C_a(t)}{C_{out}(t)}$ . . . . .	64

3.2.2	Rapport entre la solution exacte de $C_a(t)$ et celle de $C_a(t)$ calculée sous les hypothèses $\frac{dB_p}{dt} = 0$ et $\frac{dB_a}{dt} = 0$ .....	65
3.2.3	Rapport entre la solution exacte de $C_v(t)$ et celle de $C_v(t)$ calculée sous les hypothèses $\frac{dB_p}{dt} = 0$ et $\frac{dB_a}{dt} = 0$ .....	65
3.2.4	Rapport entre la solution exacte de $C_a(t)$ et celle $C_a(t)$ calculée sous l'hypothèse $\frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = \frac{dB_p}{dt} = 0$ .....	68
3.2.5	Rapport entre la solution exacte de $C_v(t)$ et celle $C_v(t)$ calculée sous l'hypothèse $\frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = \frac{dB_p}{dt} = 0$ .....	68
3.3.1	Comparaison pour les solutions des concentrations du sang veineux à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique) .....	72
3.3.2	Comparaison pour les solutions des concentrations du sang veineux à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique) .....	73
3.3.3	Comparaison pour les solutions des concentrations du sang artériel à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique) .....	73
3.3.4	Comparaison pour les solutions des concentrations du foie à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique) .....	74
3.3.5	Comparaison pour les solutions des concentrations les tissus adipeux à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique) .....	74



3.3.6 Comparaison entre les solutions exactes du modèle PBPK et solutions du modèle dynamique à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique) . 75

## Liste des tableaux

---

3.1.1 Valeurs des paramètres chez le rat pour la méthode de modélisation PBPK .....	60
3.1.2 Valeurs des paramètres chez le rat pour la méthode dynamique à base biologique .....	61

# INTRODUCTION

---

La toxicologie est la science qui étudie l'effet des produits chimiques chez les espèces vivantes. Elle vise à connaître la relation *dose-réponse* d'un système vivant en présence de produits toxiques. Afin d'y parvenir, la toxicologie s'est divisée en deux disciplines: la toxicocinétique et la toxicodynamique. La première permet d'étudier le devenir des substances toxiques tandis que la deuxième étudie le lien entre la concentration aux organes cibles et les effets physiologiques.

Les recherches de ce mémoire sont appliquées à la toxicocinétique, c'est-à-dire appliquées à la discipline de la toxicologie qui étudie les relations entre la dose d'exposition et les concentrations dans divers organes suite à l'absorption, la disposition, la métabolisation et l'élimination d'une substance. Le principal objectif de ce mémoire est de comparer deux méthodes de modélisation toxicocinétique. Il s'agit d'une ancienne, la **méthode de modélisation à base physiologique** (communément nommé **PBPK**) et d'une nouvelle, la **méthode de modélisation dynamique à base biologique**.

Les méthodes de modélisation toxicocinétique présentées dans ce mémoire visent à décrire l'évolution temporelle de la biodisponibilité d'une substance toxique dans un corps vivant à l'aide de système d'équations différentielles ordinaires. Idéalement, les méthodes de modélisation représenteraient dans leurs modèles chaque tissu et chaque organe de l'organisme et identifieraient tous les paramètres propres à chaque tissu ou organe impliqué. En théorie, si ces

paramètres étaient tous connus avec justesse, le modèle pourrait prédire avec précision l'évolution temporelle des concentrations pour tous tissus et organes sous différents scénarios d'exposition. En pratique, plusieurs de ces paramètres sont impossibles à déterminer avec suffisamment de précision pour assurer des prédictions libres d'incertitude. Pour parer cette difficulté, les modèles proposés dans ce mémoire regroupent les tissus selon certaines similitudes. Ces regroupements sont schématisés à l'aide de compartiments où la substance est présumée se distribuer instantanément et uniformément.

Le chapitre 1 présentera les équations gouvernant les modèles pour chaque méthode puis présentera les moyens utilisés par chacune des approches pour obtenir les regroupements et pour déterminer les valeurs paramétriques. Une revue de la littérature scientifique fut nécessaire à ce stade de la recherche pour avoir une idée juste des fondements de chacune des méthodes. Ce chapitre fournit aux lecteurs un résumé des deux méthodes. Il faut préciser que plusieurs recherches toxicologiques sont basées sur la méthode de modélisation PBPK tandis que, jusqu'à ce jour, seulement cinq articles sont basés sur la méthode de modélisation dynamique à base biologique.

Le chapitre 2 est le coeur de ce projet de recherche. Différents scénarios d'exposition seront élaborés pour être ensuite modélisés par chacune des méthodes à l'aide d'équations différentielles ordinaires. Une fois le système d'équations différentielles établi, une comparaison sera effectuée dans le but de découvrir les liens existant entre les paramètres des deux méthodes. Ce chapitre sera séparé en deux sections importantes, une pour les scénarios où aucune absorption ou élimination n'est produite lors de la respiration et une autre pour les scénarios où il y a des variations lors de la respiration.

Des simulations numériques de modèles d'inhalation du *styrène* seront présentées au chapitre 3 dans le but de tester différentes hypothèses employées dans les recherches basées sur la modélisation à base physiologique. Dans ce chapitre, une comparaison numérique entre les deux méthodes sera effectuée pour cette substance inhalée. Il faut noter que, pour les deux méthodes, déterminer les relations *dose-concentrations* revient à solutionner un système d'équations différentielles ordinaires avec des conditions initiales. Les résolutions numériques de ce chapitre seront réalisées grâce à la fonction *Rkadapt* du logiciel *Mathcad 2000 Professional*, cette fonction utilise la méthode adaptative Runge-Kutta pour solutionner numériquement des équations différentielles.

Un dernier chapitre contiendra une brève discussion des limites, des avantages et des différences de ces méthodes, et une section de ce chapitre rapportera les utilités et les découvertes de ce projet de recherche.

# Chapitre 1

---

## PRÉSENTATION DES MÉTHODES DE CALCUL APPLIQUÉES À LA TOXICOCINÉTIQUE

### 1.1. PRÉSENTATION DE LA MÉTHODE DE MODÉLISATION À BASE PHYSIOLOGIQUE (PBPK)

#### 1.1.1. Fondement de la méthode

La méthode de modélisation à base physiologique fut développée au cours du siècle dernier par plusieurs scientifiques afin de décrire la cinétique d'une substance chimique dans le corps. Cette méthode se base sur la circulation sanguine pour établir les équations différentielles décrivant le changement temporel de la concentration d'une substance dans les différents organes ou tissus.

La circulation sanguine dans un corps vivant peut être représenté par le diagramme 1.1.1.

Le **sang artériel** part du coeur et, via les artères, irrigue tous les organes afin de leur fournir l'oxygène. Il ressort ensuite par les veines chargé de gaz carbonique, on lui donne alors le nom de **sang veineux**. Celui-ci se dirige vers le coeur et les poumons pour être oxygéné avec la respiration et redevenir du sang artériel poussé à nouveau vers les tissus par l'entremise du coeur.

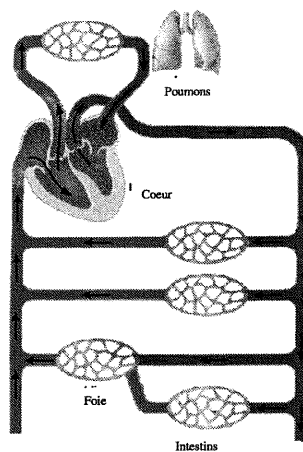


FIG. 1.1.1 -. *Diagramme de la circulation sanguine*

Le débit sanguin à l'entrée d'un tissu est le même qu'à la sortie évitant ainsi un bouchon dans la circulation sanguine. Pour la même raison, la somme des débits tissulaires du corps est égale au débit cardiaque. Ce qui se traduit par la contrainte:

$$\sum Q_i = Q_{tot} \quad (1.1.1)$$

où  $Q_i$  est le débit spécifique au tissu  $i$  et  $Q_{tot}$  est le débit cardiaque.

Même si une substance toxique peut être absorbée par plusieurs voies possibles (respiratoire, intestinale, cutanée ... ), une fois absorbée, elle est complètement distribuée par le sang artériel mais seulement partiellement retournée dans le sang veineux. Une partie est retenue, excrétée ou transformée par chaque tissu. Il peut y avoir une accumulation plus ou moins importante

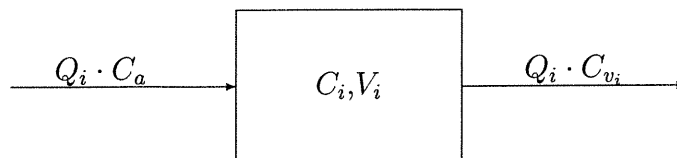


FIG. 1.1.2 – Schéma d'un compartiment dans un modèle PBPK sans élimination

de la substance dans chaque tissu, cette accumulation est souvent exprimée par la concentration tissulaire. Il est à noter que la concentration artérielle de la substance sera la même pour tous les tissus mais que la concentration veineuse sera différente d'un tissu à l'autre du fait de l'affinité différenciée des tissus pour la substance.

### 1.1.2. Formules générales de la méthode

Dans un modèle PBPK, le tissu  $i$  est symbolisé par un compartiment ayant une porte d'entrée pour le sang artériel et une porte de sortie pour le sang veineux. Les tissus ou les organes qui éliminent la substance, comme le foie et le rein par exemple, auront une sortie supplémentaire pour chacun de ces processus. La figure 1.1.2 représente un tissu sans élimination où  $C_i$  est la concentration dans le tissu et  $V_i$  est son volume.

La variation de charge de la substance par unité de temps dans le tissu est la différence entre la quantité de la substance à l'entrée et celle à la sortie par unité de temps. En fait, le débit tissulaire ( $Q_i$ ) multiplié par la concentration de l'artère affluant ( $C_a$ ) est la charge entrante par unité de temps et ce débit multiplié par la concentration de la veine effluent est la charge sortante par



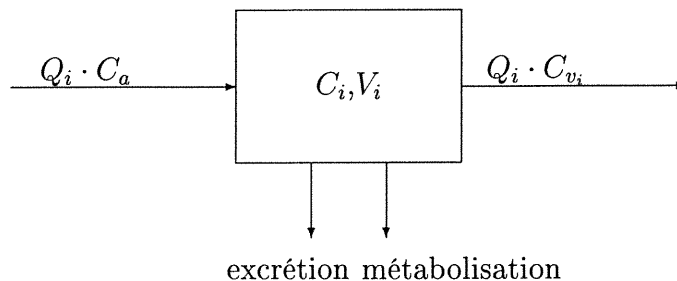


FIG. 1.1.3 – Schéma d'un compartiment dans un modèle PBPK avec excrétion et/ou métabolisation

unité de temps. La charge restante ( $B_i = C_i \cdot V_i$ ) est alors gouvernée par l'équation différentielle 1.1.2.

$$\frac{dB_i}{dt} = Q_i \cdot (C_a - C_{v_i}) \quad (1.1.2)$$

La figure 1.1.3 symbolise un tissu contribuant à la métabolisation ou à l'excrétion de la substance.

Dans ce cas, l'équation représentant le changement de charge dans l'organe  $i$  sera:

$$\frac{dB_i}{dt} = Q_i \cdot (C_a - C_{v_i}) - \frac{dB_e}{dt} \quad (1.1.3)$$

où  $\frac{dB_e}{dt}$  est la charge éliminée du compartiment  $i$  par unité de temps.

Lors de la distribution de la substance dans le corps, nous remarquons que s'établit rapidement un équilibre dynamique entre la concentration dans

le tissu ( $C_i$ ) et celle de la veine effluant ( $C_{v_i}$ ). Le rapport entre ces deux concentrations est jugé constant par les utilisateurs du PBPK qui le nomment **coefficient de partition**.

$$P_i = \frac{C_i}{C_{v_i}} \quad (1.1.4)$$

Ce paramètre fondamental dépend à la fois du tissu et de la substance. Il est difficile de déterminer sa valeur mais il est primordiale de la découvrir. Il faut systématiquement remplacer  $C_{v_i}$  par  $\frac{C_i}{P_i}$  afin d'obtenir un nombre égal de variables d'état et d'équations pour ensuite résoudre le système d'équations des modèles PBPK. Par cette substitution, les équations 1.1.2 et 1.1.3 peuvent s'exprimer de la façon suivante:

$$\frac{d(C_i \cdot V_i)}{dt} = Q_i \cdot (C_a - \frac{C_i}{P_i}) \quad (1.1.5)$$

$$\frac{d(C_i \cdot V_i)}{dt} = Q_i \cdot (C_a - \frac{C_i}{P_i}) - \frac{dB_e}{dt}. \quad (1.1.6)$$

### 1.1.3. Regroupement des organes et tissus en compartiment

La contrainte décrite par l'équation 1.1.1 oblige tous les tissus ou organes irrigués par le sang artériel d'être présents dans les modèles de la méthode de modélisation à base physiologique. Vu la complexité d'un corps vivant, il est impossible, en pratique, de représenter chaque tissu dans un modèle toxicocinétique. Il faut faire appel à des regroupements de tissus pour estimer les concentrations dans les tissus et organes cibles.

Cette méthode regroupe, selon les caractéristiques physiologiques, chimiques et biochimiques, les organes et les tissus. Il est fréquent de rencontrer dans les modèles PBPK [2, 11, 16, 21] un compartiment unissant les tissus

à perfusion lente comme la peau et les muscles, un autre unissant les tissus à perfusion rapide comme le cerveau, les poumons et le rein et un dernier pour les tissus adipeux. Selon plusieurs scientifiques [10, 11], le regroupement des tissus devient possible seulement si leur constante temporelle ( $\lambda_i$ ) est semblable. Cette constante est en fait le débit sanguin du tissu divisé par son coefficient de partition et son volume, elle exprime le taux d'attrition de base d'une concentration tissulaire:

$$\lambda_i = \frac{Q_i}{P_i V_i}. \quad (1.1.7)$$

Par ailleurs, un tissu ou organe ayant un rôle prédominant dans la toxicité de la substance ou dans un processus toxicocinétique sera représenté seul dans son compartiment. Il faut cependant faire un choix judicieux des organes à représenter seul car plus on détaille le corps vivant, plus on impose de compartiments dans le modèle, plus il y aura de paramètres à déterminer et la robustesse des estimations en souffrira. Certaines recherches ont tellement de paramètres à fixer comparativement aux données expérimentales disponibles que leurs résultats sont imprégnés d'une grande variabilité, diminuant ainsi la crédibilité des résultats (tiré de l'article [21]).

#### 1.1.4. Détermination des valeurs des paramètres

Les nombreux paramètres de cette méthode sont d'ordre physiologique, physico-chimique ou biochimique. Le défi d'une étude sur une nouvelle substance réside principalement dans la détermination de ceux-ci.

Les paramètres physiologiques sont les débits sanguins et les volumes tissulaires. Leurs valeurs sont mesurées sur les animaux lors d'expériences spécifiques ou font l'objet de consensus dans la littérature scientifique [1, 11, 15].

Nous y retrouvons plusieurs tableaux avec ces valeurs chez différentes espèces vivantes tels que le rat, la souris, le singe et l'humain.

Les paramètres physico-chimiques sont les coefficients de partition  $P_i$  des tissus. Leurs valeurs peuvent être découvertes par des expériences *in vivo* ou *in vitro*. La procédure la plus utilisée, selon Jiunn Huei Lin [14], est celle *in vivo*. Deux protocoles de recherche *in vivo*, employant deux administrations différentes, ont été développés pour déterminer la valeur du coefficient de partition.

Les paramètres biochimiques sont les taux d'absorption, de métabolisation, de saturation et d'excrétion. Les valeurs peuvent être déterminées soit par procédure *in vivo* ou par procédure *in vitro*. Elles sont en fait découvertes selon les mêmes procédures que le coefficient de partition.

Le premier protocole pour déterminer les coefficients de partition consiste à administrer la substance chez le cobaye afin d'atteindre un état stationnaire dans tous les organes et tissus. Un état stationnaire signifie que la charge dans l'organe ou le tissu reste constante, d'un point de vue mathématique cet état est possible seulement lorsque  $\frac{dB_i}{dt} = 0$ , ce qui en théorie exigerait un temps infini. En pratique, l'administration d'une perfusion constante par intraveineuse permet d'approcher ces valeurs d'équilibres  $C_i^{eq}$ . En posant  $\frac{dB_i}{dt} \approx 0$ , on peut isoler le coefficient de partition dans les équations 1.1.5 et 1.1.6 et obtenir les deux formules suivantes.

Pour un organe sans élimination, nous obtenons simplement:

$$P_i \approx \frac{C_i^{eq}}{C_a^{eq}}. \quad (1.1.8)$$

Et pour un organe avec excrétion ou métabolisation, nous avons:

$$P_i \approx \frac{C_i^{eq} \cdot Q_i}{C_a^{eq} \cdot Q_i - \left(\frac{dB_e}{dt}\right)^{eq}}. \quad (1.1.9)$$

Une fois cet état atteint, les chercheurs mesurent la concentration de la substance dans le sang ( $C_a^{eq}$ ) et dans l'organe  $i$  ( $C_i^{eq}$ ) en sacrifiant l'animal quand une biopsie est impossible afin d'estimer  $P_i$ .

Pour l'organe qui excrète ou qui métabolise, la recherche du paramètre biochimique  $(\frac{dB_e}{dt})^{eq}$  est déterminée par ajustement sur les données des excréctions. L'excrétion est dépendante de la charge  $B_i$  du compartiment excréteur. La modélisation suppose soit un taux d'excrétion  $\frac{dB_e}{dt}$  proportionnel à la charge dans le compartiment  $B_i$  ou suivant une fonction non-linéaire. Ces fonctions peuvent être représentés par la fonction générale  $B_i \cdot \varphi_i(B_i)$ . D'une façon générale, si  $\gamma$  est une constante de proportionnalité, nous pouvons écrire:

$$\frac{dB_e(t)}{dt} = \gamma_i \cdot B_i(t) \cdot \varphi_i(B_i(t)), \quad (1.1.10)$$

où  $\varphi_i(0) = 1$  et la fonction  $\varphi_i(B_i)$  représente la saturation si  $\frac{d\varphi_i}{dB_i} < 0$  ou l'induction si  $\frac{d\varphi_i}{dB_i} > 0$  (voir section 1.3).

Une autre approche permettant de déterminer le coefficient de partition utilise une simple injection intraveineuse. Cette procédure repose sur deux hypothèses:

- i. Une distribution instantanée par le sang vers les divers tissus.
- ii. La concentration de la substance dans tous organes et tissus décroît linéairement selon le même taux d'élimination,  $\alpha_i = \alpha$  et  $\varphi(B_i) = 1$  pour  $\forall B_i$ .

Donc, après l'administration instantanée, chaque équation des compartiments s'exprimerait ainsi:

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = -\alpha \cdot C_i(t). \quad (1.1.11)$$

En intégrant cette dernière équation, nous obtenons:

$$C_i(t) = C_i(0) \cdot e^{-\alpha t} \quad (1.1.12)$$

où  $C_i(0)$  représente la valeur de la concentration initiale mesurée dans le compartiment  $i$  après la distribution instantanée de la substance. Cette dernière équation est vraie pour la concentration du sang artériel ( $C_a(t)$ ).

Sans perdre trop de généralisation, on suppose que les volumes tissulaires sont constants. À partir de cette hypothèse, en substituant les équations 1.1.12 et 1.1.10 dans l'équation différentielle 1.1.6, on obtient la formule suivante:

$$V_i \cdot (-\alpha C_i(0)e^{-\alpha t}) = Q_i \cdot (C_a(0)e^{-\alpha t} - \frac{C_i(0)e^{-\alpha t}}{P_i}) - \gamma_i \cdot V_i \cdot C_i(0)e^{-\alpha t}.$$

En isolant  $P_i$ , on obtient la formule générale suivante:

$$P_i = \frac{C_i(0) \cdot Q_i}{C_i(0) \cdot V_i(\alpha - \gamma_i) + C_a(0) \cdot Q_i}. \quad (1.1.13)$$

Le cas particulier  $\gamma = 0$  correspond à l'absence d'excrétion ou de métabolisation.

Avec cette deuxième procédure, les scientifiques doivent donc mesurer la concentration initiale dans le sang et dans un organe du compartiment  $i$  pour estimer  $C_a(0)$  et  $C_i(0)$  en sacrifiant ou non le cobaye selon l'organe ou le tissu ciblé. La valeur de  $-\alpha$  sera la pente de la droite représentant  $\ln(C_a(t))$  en fonction du temps. L'hypothèse d'élimination uniforme pour tous les tissus, exprimée par l'équation 1.1.11, permet de prendre n'importe quelle concentration d'organe mais celle du sang est facilement accessible sans sacrifice.

Il est évident que les estimations *in vivo* des coefficients de partition  $P_i$  par cette approche repose sur des hypothèses qui ne sont peut être pas vérifiées en pratique (élimination uniforme et distribution instantanée dans tous les tissus).

La dernière procédure pour la détermination des coefficients de partition  $P_i$  consiste à reproduire la cinétique de la substance en dehors du corps dans les organes ou tissus cibles. Cette procédure *in vitro* devient possible grâce aux astuces biochimiques tels que l'ultrafiltration et l'équilibre par dialyseur ou par éprouvette ([11]). Une étude comparative [14] fût menée dans le but de valider les valeurs déterminées par la procédure *in vitro*. Les coefficients de partition de l'*ethoxybenzamide* furent identifiés à partir de trois protocoles différents dont deux *in vivo* et un *in vitro*. La corrélation entre les données a assuré un accord entre ces deux procédures. La procédure *in vitro* est ainsi validée pour identifier ce paramètre physico-chimique mais rarement utilisée vu la complexité de ses protocoles.

## 1.2. MÉTHODE DE MODÉLISATION DYNAMIQUE À BASE BIOLOGIQUE

### 1.2.1. Fondement de la méthode

La méthode de modélisation dynamique à base biologique fut développée et utilisée en cette dernière décennie par l'équipe de recherche *Carrier et Brunet* afin de connaître la cinétique d'une substance. Elle s'inspire des modèles multicompartiments classiques souvent utilisés en pharmacologie. Comme la précédente, cette méthode modélise le corps à l'aide de compartiments mais elle en rajoute d'autres pour suivre l'évolution des **métabolites** (nom donné au produit organique d'une réaction biochimique) de la substance et l'accumulation dans les compartiments externes au corps (féces, urine, cheveux). Ce

système garantit la conservation de la matière dans un modèle toxicocinétique et permet l'utilisation des excréctions comme biomarqueurs susceptibles d'aider à la reconstruction de la cinétique interne d'une substance.

Si  $D$  représente la dose administrée,  $B_i$  la charge du produit dans le compartiment  $i$ , alors la contrainte suivante symbolise le principe de conservation de la matière:

$$D = \sum_{i=1}^n B_i \quad (1.2.1)$$

où  $n$  est le nombre de compartiments dans le modèle tant qu'internes qu'externes.

À l'aide de compartiments, cette nouvelle méthode schématise le corps selon la proximité fonctionnelle des organes et tissus et selon leurs échanges. Contrairement aux modèles PBPK, ces échanges ne passent pas nécessairement par la circulation sanguine, par exemple l'excrétion d'une substance du foie à l'intestin via la bile ou la biotransformation en métabolite à l'intérieur d'un organe. Les équations différentielles résultant des modèles s'établiront non pas à partir de la circulation sanguine mais simplement à partir des transferts entre organes et tissus.

### 1.2.2. Formules générales de la méthode

Pour mieux expliquer cette nouvelle méthode, prenons un exemple où il y a un échange entre deux organes, chacun est représenté par un compartiment à la figure 1.2.1.

La flèche partant du compartiment 1 jusqu'au compartiment 2 signifie qu'une partie de la charge de la substance du premier est transférée au deuxième. Pour les échanges inter-tissus ou inter-organes, nous supposons que



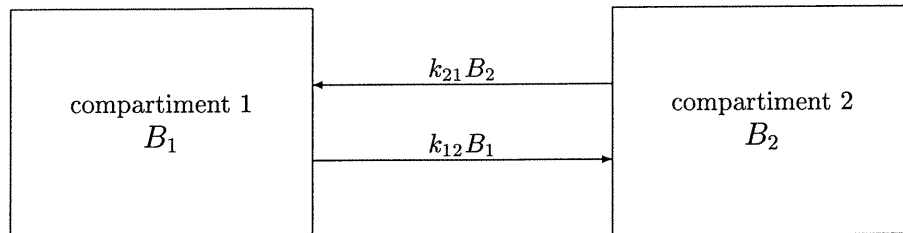


FIG. 1.2.1 –. Schéma d'un modèle dynamique sans élimination à deux compartiments

cette partie est toujours directement proportionnelle à la charge dans le compartiment. À cette flèche de transfert est associée une constante  $k_{12}$  représentant la proportion de la substance du compartiment 1 allant au compartiment 2 par unité de temps. De façon générale, on note la constante positive  $k_{ij}$  pour identifier les échanges du compartiment  $i$  vers le compartiment  $j$ . L'unité de mesure de ce paramètre de proportionnalité est  $\text{temps}^{-1}$ . La même analyse peut être faite à partir de l'autre flèche de la figure. Les variations instantanées de quantité dans chaque compartiment seront gouvernées par les équations différentielles suivantes:

$$\frac{dB_1}{dt} = -k_{12} \cdot B_1 + k_{21} \cdot B_2 \quad (1.2.2)$$

$$\frac{dB_2}{dt} = k_{12} \cdot B_1 - k_{21} \cdot B_2 \quad (1.2.3)$$

où  $B_1$  et  $B_2$  sont les charges dans le compartiment respectif.

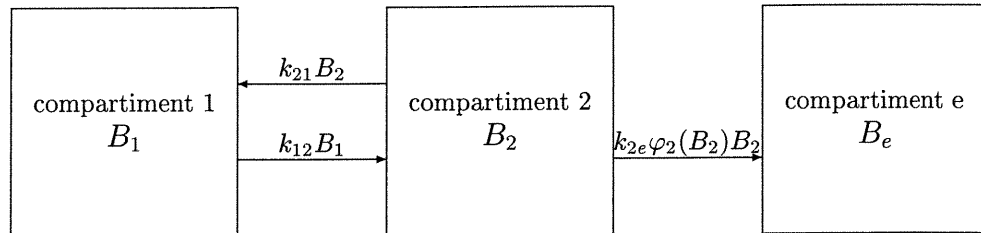


FIG. 1.2.2 – Schéma d'un modèle dynamique avec excrétion et/ou métabolisation

Si l'un des deux compartiments excrète ou métabolise la substance, un troisième compartiment se joindra au schéma pour accumuler la substance ou le métabolite rejeté.

Le même raisonnement se fait à partir de la figure 1.2.2 pour l'obtention des équations différentielles suivantes:

$$\frac{dB_1}{dt} = -k_{12} \cdot B_1 + k_{21} \cdot B_2 \quad (1.2.4)$$

$$\frac{dB_2}{dt} = k_{12} \cdot B_1 - k_{21} \cdot B_2 - k_{2e} \cdot \varphi_2(B_2) \cdot B_2 \quad (1.2.5)$$

$$\frac{dB_e}{dt} = k_{23} \cdot \varphi_2(B_2) \cdot B_2 \quad (1.2.6)$$

L'excrétion ou la métabolisation ne sont pas toujours des processus linéaires, ils dépendent souvent de la charge  $B_i$  dans le compartiment ayant une voie de sortie. Comme pour la méthode précédente, ces processus non-linéaires seront définis par la fonction  $\varphi_2(B_2(t))$  et il y aura saturation si  $\frac{d\varphi_2(B_2)}{dB_2} < 0$  et induction si  $\frac{d\varphi_2(B_2)}{dB_2} > 0$  (voir section 1.3).

Nous remarquons que les paramètres  $k_{ij}$  de la méthode de modélisation dynamique n'ont pas de signification biologique aussi explicite que le débit sanguin et le coefficient de partition. Il faut cependant noter que la simple unité temporelle est suffisante pour décrire les mêmes processus que les paramètres à plusieurs unités de mesure (*Volume, Temps*) de la méthode PBPK.

### 1.2.3. Regroupement des tissus et organes en compartiment

Tout en capturant l'essentiel du comportement cinétique de la substance, cette méthode tend à minimiser le nombre de compartiments dans ses modèles afin de réduire le nombre de paramètres libres à déterminer à partir de données. Cette minimisation doit respecter le principe de conservation de la matière décrit par l'équation 1.2.1. Ainsi, chaque organe, tissu ou excréta (féces, urine...) accumulant la substance sera considéré dans le modèle.

Malgré l'état embryonnaire de la méthode dynamique, plusieurs procédures ont été utilisées pour former les groupements. Certaines s'appuient sur les échanges entre organes et tissus, d'autres s'appuient sur les processus cinétiques de la substance mais toutes les procédures se basent principalement sur la dynamique de la substance dans le corps vivant.

Nous remarquons d'abord que le processus de distribution via le sang artériel exige souvent la création d'un compartiment sanguin ayant des échanges avec tous tissus et organes. Ce compartiment central permettra, ultérieurement, de trouver la correspondance entre les paramètres de la méthode de modélisation à base physiologique (PBPK) et de la méthode de modélisation dynamique à base biologique. Nous remarquons aussi que si un organe est jugé

important dans les processus toxicocinétiques ou dans la toxicité de la substance, il sera représenté seul pour permettre aux scientifiques de mieux cibler le comportement cinétique dans cette partie du corps.

La connaissance des propriétés chimiques d'une substance permet de limiter le nombre de compartiments du modèle. Par exemple, l'étude sur les *dioxines et furannes* [6, 7] est basée sur l'affinité de ces substances pour déterminer les tissus ou organes à cibler. Sachant qu'elles sont fortement lipophiles seulement trois compartiments furent nécessaires pour modéliser leur cinétique. Le modèle comporte un compartiment sanguin pour assurer la distribution, un compartiment pour l'accumulation dans les tissus adipeux et un autre pour le foie, organe important dans la métabolisation et l'accumulation de ces substances. Ces trois compartiments représentent environ 96% de la dose administrée. Les concentrations et les fonctions des autres tissus ou organes sont en fait jugées négligeables lors de l'analyse des transferts. Cependant, pour respecter la conservation de la matière, le 4% manquant fût considéré lors de la détermination des paramètres libres. Il faut noter que l'équipe de recherche s'est assurée de ne pas inclure deux fois la charge dans les tissus adipeux du foie. L'établissement des paramètres du modèle a été possible grâce aux différences d'échelles de temps dans les processus impliqués. Le taux d'échanges entre le sang, les lipides et le foie est pratiquement instantané par rapport au taux d'élimination des substances hors de l'organisme.

L'étude sur les *aziphosméthyle* [5] (pesticide couramment employé) a misé sur les différents niveaux de vitesses des processus toxicocinétiques pour déterminer les quatre compartiments du modèle. Il y en a un pour les tissus ou organes qui absorbent la substance, un pour l'ensemble du corps où la substance est distribuée quasi-instantanément, un pour les métabolites spécifiques

observés dans l'urine et un dernier pour la substance excrétée sous des formes qui n'ont pas été retenues pour l'observation. Ce dernier permet d'assurer la conservation de la matière.

L'étude sur le *mercure* [3, 4] s'est basée sur la vitesse des échanges entre organes et tissus pour minimiser les paramètres libres du modèle. Un premier niveau rapide fût utilisé pour les échanges presque instantanés (qui se font en quelques minutes), un deuxième pour les échanges intermédiaires (qui se font en quelques heures) et un dernier niveau pour les échanges plus lents (qui se font en quelques jours). Ces vitesses sont interprétées à l'aide du paramètre  $k_{ij}$ . Si sa valeur est élevée, l'échange de substance de l'organe  $i$  à l'organe  $j$  se fera rapidement. Pour déterminer le niveau d'échanges entre les organes, il faut tenir compte du fonctionnement de l'organe et du type d'échanges impliqués.

#### 1.2.4. Détermination des valeurs des paramètres

Jusqu'à ce jour, la méthode dynamique à base biologique a employé uniquement des expériences *in vivo* pour déterminer les valeurs paramétriques; aucun paramètre n'a nécessité de protocole *in vitro*. Les données expérimentales exigées sont l'évolution temporelle des concentrations ou des charges dans les organes et tissus cibles et l'accumulation de la substance et de ses métabolites dans les excréta en fonction du temps. La biopsie est rarement suffisante pour obtenir l'évolution dans les organes et tissus internes. Il faut faire appel à des sacrifices, à intervalles définis, sur des animaux de laboratoire pour la cueillette des données. Celles disponibles chez l'humain sont limitées par la concentration ou la charge dans le sang, les cheveux, l'urine et les fécès ou à l'occasion dans d'autres organes lors d'autopsie. Le nombre de compartiments et de paramètres libres doit être guidé principalement par la disponibilité des

données expérimentales *in vivo* chez l'espèce étudiée. La modélisation de la cinétique d'une substance doit aussi tenir compte de cette contrainte dans la simplification du modèle.

Les paramètres temporels  $k_{ij}$  sont déterminés par une combinaison de mathématiques appliquées et de statistiques. Le vecteur des solutions  $B_i$  du système d'équations différentielles comporte des paramètres libres, ceux-ci sont estimés à l'aide de régression linéaires ou non-linéaires, employées sur les données expérimentales. À partir d'ajustement par régression, la méthode dynamique à base biologique cherche à estimer au plus deux valeurs paramétriques à la fois [3, 4]. Cette restriction assure une certaine précision dans les estimations.

Certaines procédures d'approximation permettent des tests de cohérence dans l'estimation des paramètres. Prenons un exemple simple pour expliquer un des tests de cette nouvelle méthode. Le corps, vu comme un seul compartiment  $B_c(t)$ , rejette une substance quelconque uniquement via l'urine  $B_u(t)$ , les fécès  $B_f(t)$  et les cheveux  $B_h(t)$ .

En supposant la linéarité de l'élimination, les équations différentielles suivantes gouvernent le modèle:

$$\begin{aligned}\frac{dB_c(t)}{dt} &= -k_{elim} \cdot B_c(t) \\ \frac{dB_u(t)}{dt} &= k_{cu} \cdot B_c(t) \\ \frac{dB_f(t)}{dt} &= k_{cf} \cdot B_c(t) \\ \frac{dB_h(t)}{dt} &= k_{ch} \cdot B_c(t)\end{aligned}$$

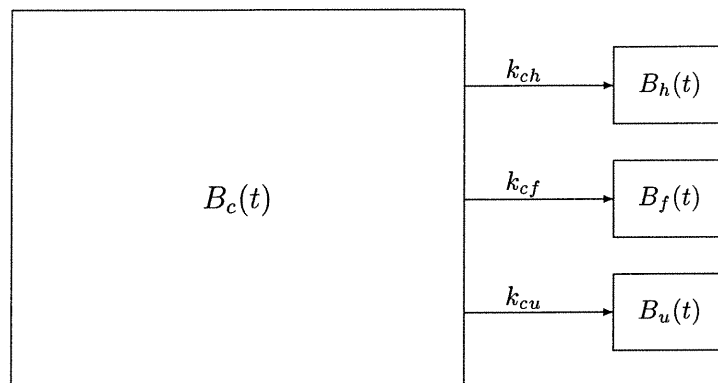


FIG. 1.2.3 — Schéma utilisé pour un test de cohérence

ayant comme conditions initiales:  $B_c(0) = Dose$  et  $B_u(0) = B_f(0) = B_h(0) = 0$ .

La valeur  $k_{elim}$ , symbolisant l'élimination totale, sera identifiée à partir de la charge corporelle mesurée et à partir de la fonction théorique  $B_c(t)$  trouvée par résolution du système d'équations ( $B_c(t) = Dose \cdot e^{-k_{elim} \cdot t}$ ). Tandis que les valeurs  $k_{cu}$ ,  $k_{cf}$  et  $k_{ch}$  seront fixées à partir des données expérimentales et des fonctions théoriques propres à leur compartiment d'accumulation (exemple:  $B_u(t) = Dose \cdot \frac{k_{cu}}{k_{elim}} (1 - e^{-k_{elim} \cdot t})$ ). Le test de cohérence pour cette situation serait de vérifier la relation non utilisée:

$$k_{elim} = k_{cu} + k_{cf} + k_{ch}.$$

Sachant que biologiquement la substance étudiée n'a pas d'autres voies de sortie, cette dernière relation est véridique. Si elle n'est pas respectée d'emblée, des rectifications aux valeurs paramétriques peuvent y être apportées afin de l'assurer.

Une fois tous les paramètres estimés, le système différentiel est résolu numériquement avec différentes conditions initiales et divers scénarios d'entrées variables dans le temps. Un test de cohérence peut ensuite assurer que les solutions numériques obtenues concordent assez bien avec les données expérimentales de différents scénarios d'exposition. Ce test sert souvent à valider les paramètres estimés avec des données différentes que celles utilisées par les régressions.

Une première analyse des résultats peut simplifier la résolution des équations différentielles en équations algébriques. L'étude sur le mercure organique chez le rat en est un exemple [3]. Le graphique des concentrations du sang, du foie, de la peau, du rein et du cerveau en fonction du temps, a motivé l'équipe de recherche *Carrier et Brunet* à faire une simplification importante. Découvrant que les courbes des concentrations expérimentales étaient équidistantes entre-elles sur une échelle semi-logarithmique, les chercheurs ont jugé qu'elles évoluaient synchroniquement. Cet équilibre dynamique est interprété comme étant dû à des échanges à vitesse rapide avec le sang.

Lorsque des processus d'échanges entre certains compartiments sont plus rapides que les autres processus impliqués, nous pouvons utiliser une approximation dite **QSSA** (abréviation de «Quasi steady state approximation») [20]. Par exemple, un équilibre dynamique entre la charge d'un organe  $B_i$  et celle du sang  $B_b$  peut être atteint à un temps  $T$  si la variation relative de la charge sanguine se fait lentement par rapport à la constante de sortie du compartiment  $i$  et si cette dernière constante est grande par rapport à l'inverse du temps  $T$ .

Ces conditions s'expliquent par la résolution de l'équation différentielle décrivant le processus de distribution de l'organe  $i$ . Pour faciliter la généralisation, supposons que cet organe, irrigué par le sang, excrète ou métabolise



linéairement la substance vers le compartiment déchet  $d$ . L'équation différentielle gouvernant ce compartiment est:

$$\frac{dB_i}{dt} = k_{bi} \cdot B_b(t) - (k_{ib} + k_{id}) \cdot B_i(t). \quad (1.2.7)$$

Posons  $k_e = k_{ib} + k_{id}$ . La solution exacte de l'équation 1.2.7 est de la forme:

$$B_i(t) = k_{bi} e^{-k_e t} \int_0^t B_b(s) e^{k_e s} ds + B_i(0) e^{-k_e t}$$

où  $B_i(0)$  est la concentration initiale de la substance dans l'organe  $i$ .

En intégrant par parties avec  $u = B_b(s)$  et  $dv = e^{k_e s} ds$ , la solution devient:

$$B_i(t) = k_{bi} e^{-k_e t} \left[ uv \Big|_0^t - \int_0^t v du \right] + B_i(0) e^{-k_e t}.$$

Avec simplification et substitution, nous obtenons la formule pour un organe ou tissu  $i$ :

$$B_i(t) = \frac{k_{bi} \cdot B_b(t)}{k_e} \left[ 1 - \frac{B_b(0)}{B_b(t)} \cdot e^{-k_e t} - \frac{e^{-k_e t}}{B_b(t)} \int_0^t \frac{dB_b(s)}{ds} e^{k_e s} ds \right] + B_i(0) e^{-k_e t} \quad (1.2.8)$$

Il est possible de faciliter l'approximation en bornant supérieurement la variation relative de  $B_b(t)$ . Avec  $\max\left(\frac{dB_b(t)}{B_b(t)dt}\right) = M$  et avec la condition initiale  $B_i(0) = 0$ , l'équation précédente devient:

$$B_i(t) \approx \frac{k_{bi} \cdot B_b(t)}{k_e} \cdot (1 - M \cdot e^{-k_e t} \int_0^t e^{k_e s} ds).$$

La résolution de l'intégrale nous donne:

$$B_i(t) \approx \frac{k_{bi} \cdot B_b(t)}{k_e} \cdot \left( 1 - \frac{M}{k_e} + \frac{M \cdot e^{-k_e t}}{k_e} \right). \quad (1.2.9)$$

En posant la condition  $k_e \gg \gg \frac{1}{t}$ , on a  $e^{-k_e \cdot t} \rightarrow 0$ . L'équation 1.2.9 devient alors:

$$B_i(t) \approx \frac{k_{bi} \cdot B_b(t)}{k_e} \cdot \left(1 - \frac{M}{k_e}\right) \quad (1.2.10)$$

Si la variation relative de  $B_b(t)$  est lente par rapport à la constante de sortie ( $k_e$ ), le rapport  $\frac{M}{k_e}$  est négligeable par rapport à 1.

Lorsque les deux conditions sont remplies ( $k_e \gg \gg \frac{1}{t}$  et  $\frac{dB_b(t)}{B_b(t)dt} \ll \ll k_e$ ), nous pouvons déduire que la charge dans l'organe établit rapidement un lien de partition constant avec le sang:

$$B_i(t) = \frac{k_{bi}}{k_e} B_b(t). \quad (1.2.11)$$

Le même résultat est obtenu en estimant que l'organe ou le tissu  $i$  est dans un état quasi-stationnaire ( $\frac{dB_i}{dt} \approx 0$ ) d'où l'appellation QSSA. De même manière, nous pouvons écrire que la charge d'un organe qui élimine non-linéairement la substance est donnée approximativement par la formule suivante:

$$B_i(t) = \frac{k_{bi} \cdot B_b(t)}{k_{ib} + k_{id} \cdot \varphi(B_i(t))}. \quad (1.2.12)$$

L'approximation **QSSA** permet ainsi de justifier un lien de partition constant entre les variables d'état ( $B_i(t)$  et  $B_b(t)$ ) afin de réduire les équations différentielles en équations algébriques plus faciles à résoudre.

### 1.3. LES FONCTIONS D'ÉLIMINATION

La substance s'élimine du corps par deux processus toxicocinétiques distincts: l'excrétion et la métabolisation.

L'excrétion permet à la substance de sortir du corps parmi les déchets corporels (urine, fécès,...). La substance se lie à ceux-ci pour être ensuite rejetée en dehors du système vivant. Si la substance retrouvée dans les déchets est

inchangée, nous la nommons alors la substance-mère. Nous remarquons que la vitesse d'excrétion est souvent dépendante du débit d'élimination des déchets.

L'élimination par le processus de métabolisation permet à la substance-mère de se transformer. Lorsqu'une de ses molécules rencontre une enzyme particulière, une réaction biochimique peut être enclenchée. Cette réaction a pour but de transmuter la substance-mère en un métabolite (nom donné au produit organique d'une réaction biochimique). Cette nouvelle substance est par la suite excrétée hors du corps ou relarguée, en totalité ou en partie, dans la circulation sanguine. Cette dernière éventualité nous amène à une nouvelle étude sur la cinétique du métabolite.

Dans les équations différentielles régissant la cinétique, nous avons généralisé les taux d'élimination de la substance-mère par  $\frac{dB_e}{dt}$ . Plusieurs fonctions décrivent ces processus d'élimination mais la plupart sont dépendantes de la charge ou de la concentration dans l'organe éliminateur ( $B_i$  ou  $C_i$ ). Pour respecter la nomenclature des sections 1.1 et 1.2, nous noterons le taux d'élimination de deux façons différentes, une pour la méthode PBPK:

$$\frac{dB_e}{dt} = \gamma_i \cdot \varphi_i(C_i \cdot V_i) \cdot C_i \quad (1.3.1)$$

et une autre pour la méthode dynamique:

$$\frac{dB_e}{dt} = k_{ie} \cdot \varphi_i(B_i) \cdot B_i \quad (1.3.2)$$

où  $\varphi(0) = 1$ .

La dérivée de  $\varphi_i(B_i)$  par rapport à  $B_i$  ( $\frac{d\varphi_i(B_i)}{dB_i}$ ) décrit l'évolution de la vitesse d'élimination de l'organe en fonction de sa charge. Selon le signe de cette dérivée, des phénomènes différents se produisent.

Si  $\frac{d\varphi_i(B_i)}{dB_i} = 0$ , alors le taux d'élimination est **linéaire** et se définit ainsi:

$$\frac{dB_e}{dt} = k_{ie} \cdot B_i(t) \quad (1.3.3)$$

pour la méthode dynamique et par:

$$\frac{dB_e}{dt} = \gamma_i \cdot C_i(t) \quad (1.3.4)$$

pour la méthode PBPK avec  $\varphi_i(B_i) = 1$ .

Si  $\frac{d\varphi_i(B_i)}{dB_i} < 0$ , il y a alors **saturation** dans l'élimination. La fonction suivante est souvent employée pour décrire ce phénomène en PBPK:

$$\frac{dB_e}{dt} = \frac{v_{max}}{K_m + C_i(t)} \cdot C_i(t), \quad (1.3.5)$$

où  $\gamma_i = \frac{v_{max}}{K_m}$ .

À concentration élevée,  $K_m$  est petit par rapport à  $C_i = \frac{B_i}{V_i}$  et le taux d'élimination devient presque constant ( $\frac{dB_e}{dt} \approx v_{max}$ ). Le paramètre  $v_{max}$  représente alors la vitesse maximale de la réaction de métabolisation ou d'excrétion. À concentration faible, c'est maintenant  $C_i$  au dénominateur qui devient négligeable et le taux d'élimination approche une fonction linéaire ( $\frac{dB_e}{dt} \approx \frac{v_{max}}{K_m} \cdot C_i$ ). Le paramètre  $K_m$  est appelé constante de Michealis-Menten en l'honneur des deux biochimistes qui ont découvert cette dernière équation en 1919. Dans cette équation, le paramètre  $K_m$  prend la valeur de la concentration ( $C_i(t_{\frac{1}{2}})$ ) au temps où la réaction se produit avec un taux d'élimination qui est la moitié de la vitesse maximale ( $\frac{dB_e}{dt} |_{t_{\frac{1}{2}}} = \frac{v_{max}}{2}$ ).

Si  $\frac{d\varphi_i(B_i)}{dB_i} > 0$ , il y a alors **induction** dans l'élimination. L'étude des *dioxines et furannes* [6, 7] en est un exemple. Plus la charge dans le foie  $i$  est grande, plus la vitesse d'élimination augmente. Cette fonction se définit

ainsi:

$$\frac{dB_e}{dt} = k_{ie} \cdot \varphi_i(B_i) \cdot B_i(t) \quad (1.3.6)$$

où  $\varphi_i(B_i) = (1 + \frac{(f_h^{max} - f_h^{min}) \cdot B_i}{f_h^{min} \cdot (K_m \cdot V_i + B_i)})$ . La fraction minimale ou maximale de la charge dans le foie par rapport à la charge totale est représentée par  $f_h$ , le poids de l'organe  $i$  par  $V_i$  et  $K_m$  représente une constante de Michealis-Menten. Sachant que ces paramètres sont tous définis positivement, nous concluons que  $\frac{d\varphi(B_i)}{dB_i}$  est aussi définie positivement:

$$\frac{d\varphi(B_i)}{dB_i} = \frac{K \cdot V_i \cdot (f_h^{max} - f_h^{min})}{f_h^{min} \cdot (K_m \cdot V_i + B_i)^2} > 0. \quad (1.3.7)$$

Les valeurs des paramètres d'élimination sont estimées à partir de données expérimentales *in vitro* ou *in vivo*. Nous remarquons que, pour la méthode PBPK, les expériences *in vitro* sont fréquemment utilisées pour déterminer les taux de métabolisation tandis que les expériences *in vivo* sont plus utilisées pour les taux d'excrétion.

## Chapitre 2

---

### COMPARAISON DES DEUX MÉTHODES SELON DIFFÉRENTS SCÉNARIOS D'EXPOSITION

Les deux méthodes de modélisation présentées au chapitre 1 sont développées dans le but d'atteindre la même finalité, c'est-à-dire décrire les schèmes toxicocinétiques. L'hypothèse qu'il existe une correspondance entre les paramètres de ces deux méthodes nous paraît alors intuitivement véridique. Suite à cette similitude, ce chapitre sera consacré à la découverte des liens existant entre les paramètres de chaque méthode.

À partir des formules déjà décrites antérieurement, nous développerons des systèmes d'équations différentielles basés sur les modèles proposés pour différents scénarios d'exposition. Par la suite, des relations mathématiques entre les paramètres des modèles PBPK et ceux des modèles de la méthode dynamique seront établies. Les scénarios seront d'abord sous l'hypothèse qu'aucun échange ne se produit via la respiration. Une simple injection intra-veineuse, une perfusion sanguine et une exposition via un site d'absorption autre que pulmonaire seront alors étudiés. Le scénario où les poumons ont un rôle actif dans la cinétique de la substance sera étudié à la fin de ce chapitre.

Pour démontrer une équivalence complète et réaliste entre les deux méthodes, les scénarios d'exposition élaborés comporteront les quatre processus toxicocinétiques: l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion. Dans chaque scénario, le corps sera divisé en  $n$  compartiments sans compter celui du sang. Nous imposerons  $m$  compartiments ( $m \leq n$ ) qui élimineront la substance d'une quelconque manière (voir section 1.3) tandis que les  $n - m$  autres compartiments ne feront qu'absorber et relarguer la substance. Si lors de l'irrigation par le sang, il y a une accumulation dans les tissus du coeur et ceux des poumons, ces organes seront représentés dans l'un des  $n - m$  compartiments sans élimination.

Pour rendre possible la comparaison des deux méthodes, des hypothèses de départ sont exigées pour chacun des scénarios. Afin d'assurer des comparaisons pertinentes, le compartiment  $i$  doit identifier exactement le même groupement physiologique pour chacune des méthodes de modélisation. Il faut aussi que la dose absorbée par le système et la dose évacuée par chaque compartiment, par unité de temps, soient les mêmes quantités pour les deux méthodes. Ces exigences nous assurent que les modèles proposés représenteront la même cinétique dans les deux méthodes de modélisation.

## 2.1. SCÉNARIOS SANS ÉCHANGE VIA LA RESPIRATION

### 2.1.1. Exposition par une simple injection intra-veineuse

Une simple injection par intra-veineuse assure une absorption complète et immédiate de la dose dans la circulation sanguine. En supposant l'absence totale de substance dans le corps avant l'exposition, les conditions initiales de ce scénario sont  $B_b(0) = Dose$  et  $B_i(0) = 0$  pour tout  $i : 1 \rightarrow n$ . L'indice  $b$  désigne le compartiment sanguin.

À la suite de l'injection, l'irrigation sanguine permet une distribution dans les organes et tissus. Après la distribution, qui est souvent très rapide, la charge corporelle sera éliminée graduellement. N'ayant pas de dose additionnelle après le temps initial, l'administration est dite «dose unique».

#### 2.1.1.1. *Modèle par la méthode de modélisation PBPK*

Un schéma de la méthode de modélisation à base physiologique (PBPK) est représenté par la figure 2.1.1. Pour faciliter la comparaison avec l'autre méthode, à chaque flèche de distribution est associée la charge transférée par unité de temps. La distinction entre le sang veineux et le sang artériel employée dans les formules nous propose de disposer les compartiments des tissus et organes en parallèle entre la «source» (sang artériel) et le «puits» (sang veineux).



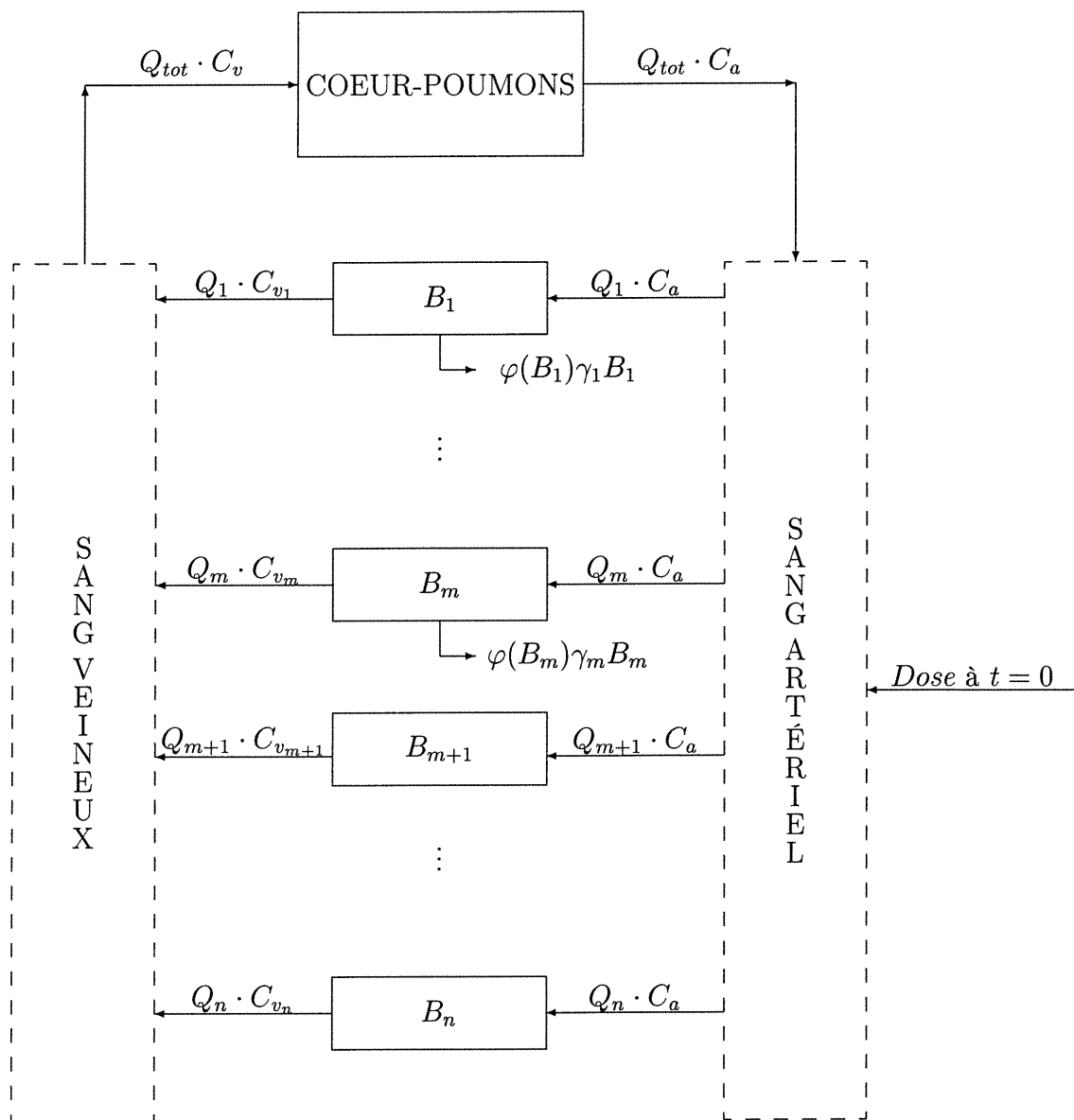


FIG. 2.1.1 – Modèle utilisé par la méthode PBPK (sans échange via la respiration)

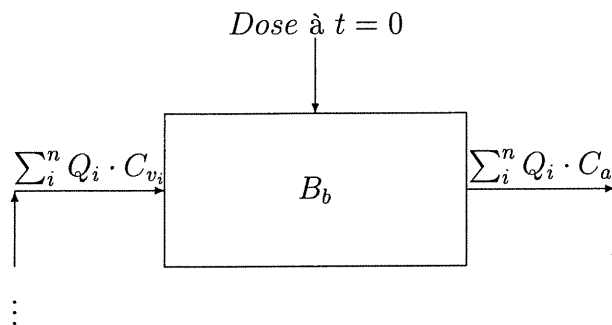


FIG. 2.1.2 –. *Modèle à charge sanguine regroupée pour la méthode PBPK (sans échange via la respiration)*

L'hypothèse de neutralité des poumons et du coeur dans l'élimination ou l'absorption de la substance étudiée assure que la concentration sanguine à la sortie ( $C_a$ ) du coeur-poumons sera très rapidement la même qu'à son entrée ( $C_v$ ). Pour ce scénario, nous obtenons l'égalité suivante après un court délai permettant la distribution dans le sang:

$$C_v(t) = C_a(t). \quad (2.1.1)$$

Dans ce cas, le compartiment «Coeur-Poumons» est présent uniquement dans le but de visualiser la fonction d'oxygénation des poumons et la fonction de pompage du coeur. Il est alors possible d'omettre ce compartiment fonctionnel et de combiner les deux sortes de sang en un compartiment représentant la charge totale dans le sang ( $B_b$ ). Ce changement est symbolisé à la figure 2.1.2 avec l'égalité suivante où  $V_j$  désigne les volumes sanguins respectifs:

$$B_b = C_b \cdot V_b = C_a \cdot V_a + C_v \cdot V_v.$$

Il faut noter qu'ici l'égalité  $C_a = C_v$  entraîne  $C_b = C_a = C_v$  et qu'on a  $V_b = V_a + V_v$ .

L'équation différentielle gouvernant le compartiment sanguin sera déterminée par la différence entre les charges entrées et celles sorties par unité de temps. La boucle fermée de la circulation sanguine permet de découvrir ces quantités. Les charges à l'entrée du compartiment sanguin, par unité de temps, sont donc la somme de celles sorties par les  $n$  compartiments via les sangs veineux respectifs ( $\sum_{i=1}^n Q_i \cdot C_{v_i}$ ). Et les charges à la sortie, par unité de temps, sont celles entrantes dans les  $n$  compartiments via le sang artériel ( $\sum_{i=1}^n Q_i \cdot C_a$ ). Selon la contrainte décrite par l'équation 1.1.1, la quantité sortie du compartiment sanguin, par unité de temps, est aussi définie par le débit cardiaque ( $Q_{tot}$ ) multiplié par la concentration artérielle ( $C_a$ ). Nous avons aussi l'égalité  $C_{v_i} = \frac{C_i}{P_i}$  qui nous permet d'obtenir:

$$\frac{dB_b}{dt} = \sum_{i=1}^n Q_i \cdot \frac{C_i}{P_i} - Q_{tot} \cdot C_a. \quad (2.1.2)$$

Les équations des variations instantanées de charges dans les compartiments sont pour la plupart décrites dans la section 1.1.2. L'équation différentielle 1.1.6 régit les  $m$  premiers compartiments éliminant la substance tandis que l'équation 1.1.5 régit les  $n - m$  autres compartiments.

À partir de ce modèle,  $n + 1$  équations différentielles sont recueillies. Une réécriture de  $\frac{dB_e}{dt}$  dans l'équation 1.1.6 permet de les exprimer sous une forme matricielle. Soit  $\frac{dB_e}{dt} = \gamma_i \cdot C_i \cdot V_i \cdot \varphi(C_i V_i)$ , alors le système d'équations différentielles se présente, sous la condition  $C_a = C_b$ , de la manière suivante:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} B_b \\ B_1 \\ B_2 \\ \vdots \\ B_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -Q_{tot} & \frac{Q_1}{P_1} & \frac{Q_2}{P_2} & \cdots & \frac{Q_n}{P_n} \\ Q_1 & -(\frac{Q_1}{P_1} + \varphi(C_1 V_1) \gamma_1 V_1) & 0 & \cdots & 0 \\ Q_2 & 0 & -(\frac{Q_2}{P_2} + \varphi(C_2 V_2) \gamma_2 V_2) & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ Q_n & 0 & 0 & \cdots & -\frac{Q_n}{P_n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_b \\ C_1 \\ C_2 \\ \vdots \\ C_n \end{pmatrix}$$

À volume constant ( $\frac{dB_i}{dt} = V_i \frac{dC_i}{dt}$ ), nous pouvons simplifier ce système homogène de façon à obtenir un système plus facile à résoudre. Pour connaître l'évolution des concentrations dans les organes cibles, une fois les paramètres déterminés, nous devons résoudre le système matriciel:

$$\frac{d\vec{C}}{dt} = \Theta \cdot \vec{C}$$

où

$$\Theta = \begin{pmatrix} \frac{-Q_{tot}}{V_b} & \frac{Q_1}{V_b P_1} & \frac{Q_2}{V_b P_2} & \cdots & \frac{Q_n}{V_b P_n} \\ \frac{Q_1}{V_1 P_1} & -(\frac{Q_1}{V_1} + \varphi(C_1 V_1) \gamma_1) & 0 & \cdots & 0 \\ \frac{Q_2}{V_2} & 0 & -(\frac{Q_2}{V_2 P_2} + \varphi(C_2 V_2) \gamma_2) & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{Q_n}{V_n} & 0 & 0 & \cdots & -\frac{Q_n}{V_n P_n} \end{pmatrix} \quad (2.1.3)$$

ayant comme condition initiale le vecteur suivant:

$$\vec{C}(0) = \begin{pmatrix} \frac{Dose}{V_b} \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}.$$

#### 2.1.1.2. *Modèle par la méthode de modélisation dynamique à base biologique*

Cette nouvelle méthode de modélisation utilise un compartiment central afin d'assurer la distribution de la substance. Cette dernière méthode considère, dans la plupart des cas, le compartiment central comme le regroupement du sang veineux et du sang artériel. Le schéma 2.1.3 est utilisé pour modéliser les processus toxicocinétiques de ce scénario par injection intra-veineuse. Comme pour la méthode précédente, à chaque flèche de distribution est associée la charge transférée par unité de temps. Nous remarquons que des compartiments externes ont été rajoutés pour l'accumulation des métabolites et des excréta dans le but de visualiser le principe de conservation de la substance et ses dérivées métaboliques.

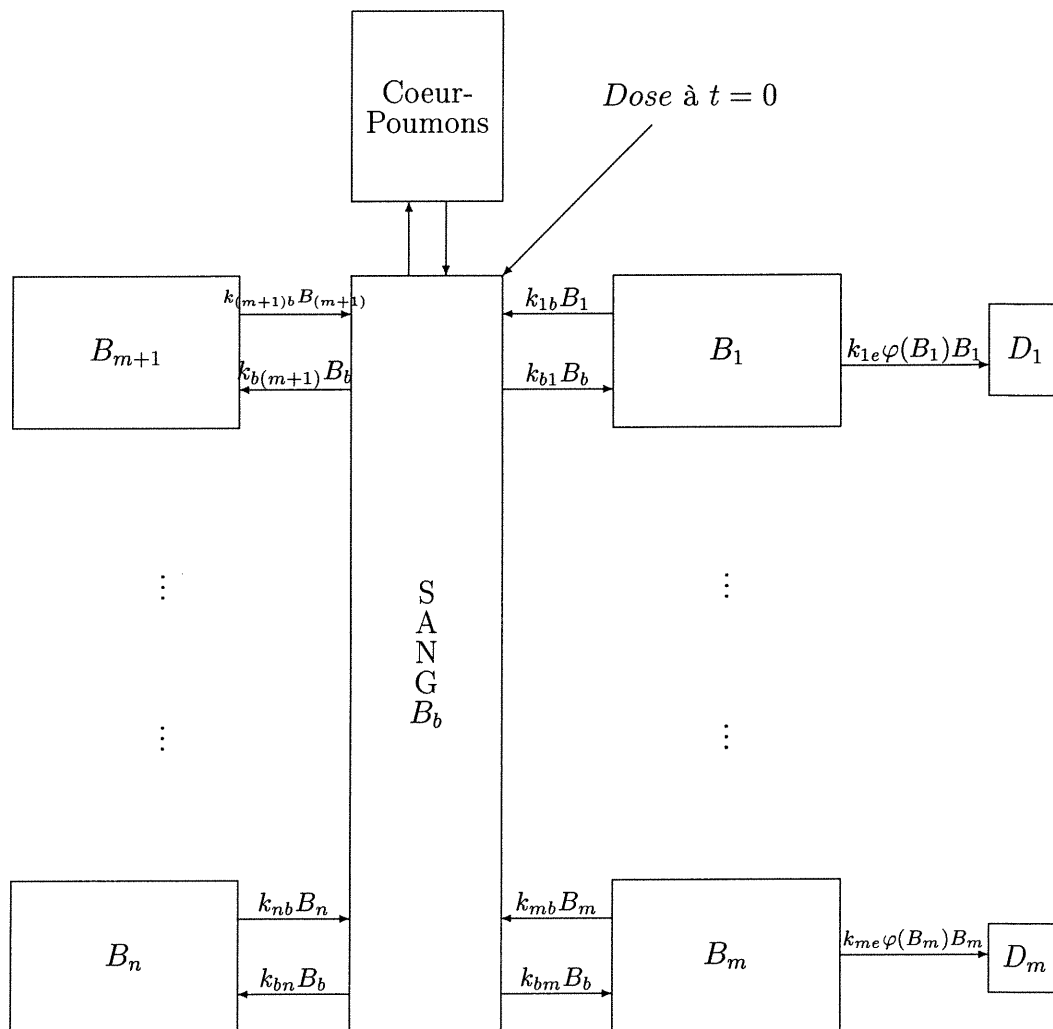


FIG. 2.1.3 - Modèle utilisé par la méthode de modélisation dynamique à base biologique (sans échange via la respiration)

Les équations 1.2.5 et 1.2.6 nous permettent de mathématiser ces processus toxicocinétiques pour les compartiments  $i$ . Tandis que l'équation différentielle régissant le compartiment sanguin se retrouve facilement par une analyse de ses entrées et sorties représentées dans le schéma 2.1.3:

$$\frac{dB_b}{dt} = \sum_{i=1}^n k_{ib} \cdot B_i - B_b \cdot \sum_{i=1}^n k_{bi}. \quad (2.1.4)$$

L'ensemble des équations différentielles dérivant de ce modèle sont présentées sous la forme matricielle suivante:

$$\frac{d\vec{B}}{dt} = \Omega \cdot \vec{B}$$

avec

$$\Omega = \begin{pmatrix} -\sum_{i=1}^n k_{bi} & k_{1b} & k_{2b} & \dots & k_{nb} \\ k_{b1} & -(k_{1b} + k_{1e}\varphi(B_1)) & 0 & \dots & 0 \\ k_{b2} & 0 & -(k_{2b} + k_{2e}\varphi(B_2)) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ k_{bn} & 0 & 0 & \dots & -k_{nb} \end{pmatrix} \quad (2.1.5)$$

et

$$\vec{B} = \begin{pmatrix} B_b \\ B_1 \\ B_2 \\ \vdots \\ B_n \end{pmatrix}. \quad (2.1.6)$$

Une fois les paramètres déterminés dans la matrice éparse de l'équation 2.1.5, il suffit de résoudre le système homogène pour connaître l'évolution de la substance dans les compartiments cibles. C'est-à-dire résoudre le système différentiel ci-haut ayant comme condition initiale le vecteur suivant:

$$\vec{B}(0) = \begin{pmatrix} Dose \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}.$$

### 2.1.2. Administration par perfusion sanguine

Pour ce scénario d'exposition, nous supposons, encore une fois, qu'aucun changement se produit durant le passage coeur-poumons et qu'après un court laps de temps l'égalité des concentrations sanguines est validée ( $C_v = C_a = C_b$ ).

Contrairement à la simple injection intra-veineuse, la perfusion sanguine se fait sur un intervalle de temps défini. Il faut donc remplacer l'injection ponctuelle ( $Dose$  à  $t = 0$ ) par la fonction  $g(t)$ . Cette dernière représente la dose injectée par unité de temps dans le sang. À l'exclusion de ce changement, les schémas et leurs flèches de transfert présentés à la section précédente restent encore valides pour cette façon d'administrer la substance. Cette similitude nous assure qu'aucune relation supplémentaire entre les paramètres des deux méthodes ne peut être découverte lors de la bijection des flèches de transferts de ce nouveau scénario.



La perfusion sanguine implique une contribution extérieure dans le corps lors de l'évolution de la substance. Au système homogène de la section précédente s'ajoutera alors une partie inhomogène appliquée au compartiment sanguin.

Nous obtenons pour la méthode de modélisation à base physiologique (PBPK) le système suivant:

$$\frac{d\vec{C}}{dt} = \Theta \cdot \vec{C} + \begin{pmatrix} \frac{g(t)}{V_b} \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.1.7)$$

où  $\Theta$  représente la même matrice carrée de dimensions  $n + 1$  exprimée dans l'équation 2.1.3.

Pour la méthode de modélisation dynamique à base biologique, nous obtenons:

$$\frac{d\vec{B}}{dt} = \Omega \cdot \vec{B} + \begin{pmatrix} g(t) \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.1.8)$$

où  $\Omega$  représente la matrice carrée de dimensions  $n + 1$  exprimée dans l'équation 2.1.5.

Pour ces deux méthodes de modélisation, nous imposons toujours des conditions initiales nulles à chaque compartiment  $i : 1 \rightarrow n$  ( $B_i(0) = 0$ ) et aussi pour le compartiment sanguin ( $B_b(0) = 0$ ).

Comme précisé dans le premier chapitre pour la recherche expérimentale du coefficient de partition ( $P_i$ ), si le flux de la dose administrée ( $g(t)$ ) est constant, un niveau d'équilibre sera éventuellement atteint dans chaque organe. Dans cet état stationnaire, la charge entrante, par unité de temps, sera alors égale à la celle sortante.

Il faut noter que, selon l'effet désiré,  $g(t)$  peut désigner plusieurs fonctions appropriées. Nous remarquons la simple injection est un cas particulier de  $g(t)$  qui se traduit comme une impulsion au temps  $t = 0^+$ , c'est-à-dire une contribution extérieure de la forme:  $g(t) = Dose \cdot \delta(t)$ , où  $\delta(t)$  est la distribution de Dirac.

### **2.1.3. Administration par un site d'absorption quelconque autre que pulmonaire et sanguin**

Pour ces scénarios d'exposition, nous supposons toujours que le passage du sang via l'ensemble coeur-poumons ne produit aucun changement dans la concentration sanguine et que rapidement  $C_v = C_a$ .

Les modèles schématisés à la section 2.1.1 sont encore valides si nous déplaçons la flèche représentant la contribution extérieure du compartiment sanguin vers le compartiment d'absorption. Encore une fois, ce scénario n'implique aucune nouvelle relation entre les paramètres des deux méthodes.

Les sites d'absorption d'une substance peuvent être très variés. Il peut, par exemple, s'agir du système digestif, de la peau et des muscles. Cependant, peu importe l'organe ou le tissu hôte, la physiologie du corps vivant oblige

la substance à s'infiltrer dans la circulation sanguine pour qu'il y ait distribution dans les autres organes et tissus. L'irrigation assure par la suite cette distribution.

Une dose transmise dans un organe hôte sera rarement complètement absorbée par le sang. Prenons un exemple où la substance est ingérée lors de la consommation d'un repas. Une partie de cette quantité sera éliminée via les selles sans même avoir pénétré dans la circulation sanguine, c'est-à-dire sans être distribuée dans les autres organes et tissus. La quantité absorbée pour distribution est, principalement, celle ciblée dans les recherches toxicologiques. Elle s'exprime en fonction de la dose d'exposition, dans cet exemple il s'agit de la quantité ingérée, multipliée par la fraction d'absorption ( $f_{abs}$ ). Cette fraction dépend de la biodisponibilité de la substance étudiée au site de contact. En théorie, nous avons la relation suivante:

$$f_{abs} = \frac{\text{dose absorbée}}{\text{dose exposée}}$$

où la dose absorbée est la quantité parvenue à l'ensemble du sang et des tissus.

Dans les deux premiers scénarios d'exposition, la substance est administrée directement dans le sang, donc  $f_{abs} = 1$ .

Il faut noter que cette fraction n'est pas toujours une constante car, à grande dose d'exposition, il risque d'avoir saturation dans la dose absorbée par le sang.

Nous obtenons, pour les deux méthodes, des systèmes différentiels inhomogènes semblables à ceux décrits à la section 2.1.2. La partie inhomogène  $g(t)$  sera non pas appliquée au compartiment sanguin mais au compartiment hôte. Pour ne pas transformer la valeur d'élimination de ce compartiment ( $\varphi(C_i V_i) \gamma_i$

ou  $\varphi(B_i)k_{ie}$ , la fonction  $g(t)$  doit alors symboliser la dose d'exposition par unité de temps multipliée par la fraction d'absorption.

Pour faciliter la notation, supposons que le compartiment hôte est le premier du modèle élaboré. Nous obtenons pour la méthode de modélisation PBPK le système différentiel suivant:

$$\frac{d\vec{C}}{dt} = \Theta \cdot \vec{C} + \begin{pmatrix} 0 \\ g_1(t)/V_1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (2.1.9)$$

Pour la méthode de modélisation dynamique à base biologique, nous obtenons:

$$\frac{d\vec{B}}{dt} = \Omega \cdot \vec{B} + \begin{pmatrix} 0 \\ g_1(t) \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (2.1.10)$$

Nous imposons des conditions initiales nulles pour le compartiment sanguin ( $B_b(0) = 0$ ) et pour les autres compartiments ( $B_i(0) = 0$  pour  $i = 1, 2, 3, \dots, n$ ).

Il peut y avoir plus d'un site d'absorption lors d'une exposition. Dans ces cas, il faut rajouter à la partie inhomogène des fonctions non-nulles aux nouveaux compartiments hôtes  $g_i(t)$ .

#### 2.1.4. Correspondance entre les paramètres pour une exposition sans transfert via la respiration

Pour le compartiment  $i$ , il est possible de faire correspondre à chaque flèche du schéma de la méthode de modélisation PBPK (Fig 2.1.1) une unique flèche provenant du schéma de la méthode à modélisation dynamique (Fig 2.1.3). Cette bijection se traduit par l'égalité des quantités transférées par unité de temps.

Il en résulte que, peu importe la méthode de calcul, ce qui entre par unité de temps dans ce compartiment devra être identique dans les deux modèles. Donc, pour  $i = 1 \dots n$ , nous obtenons cette égalité:

$$k_{bi} \cdot B_b = Q_i \cdot C_a \Rightarrow k_{bi} = \frac{Q_i \cdot C_a}{B_b}. \quad (2.1.11)$$

Avec les égalités  $C_a = C_b$  et  $C_b = \frac{B_b}{V_b}$ , nous obtenons une première relation d'équivalence pour ces scénarios:

$$k_{bi} = \frac{Q_i}{V_b}. \quad (2.1.12)$$

Étant donné que  $Q_i$  et  $V_b$  sont des constantes physiologiques, nous voyons que  $k_{bi}$  est aussi une constante du système.

De la même manière, ce qui ressort du compartiment  $i$  par la méthode PBPK sera la même quantité que celle de la méthode de modélisation dynamique à base biologique. Il faut cependant préciser la nature du transfert pour les flèches de sortie.

Si la substance retourne dans le sang, nous obtenons cette relation:

$$k_{ib} \cdot B_i = Q_i \cdot C_{v_i} = Q_i \cdot \frac{C_i}{P_i} = Q_i \cdot \frac{B_i}{P_i V_i} \Rightarrow k_{ib} = \frac{Q_i}{P_i V_i}. \quad (2.1.13)$$

Nous pouvons conclure que  $k_{ib}$  est une constante sachant que  $V_i$  et  $P_i$  sont jugés constants dans la plupart des études de la méthode PBPK.

La relation 2.1.13 démontre qu'avec la méthode de modélisation PBPK, le regroupement de plusieurs organes et tissus dans un même compartiment se justifie seulement si les taux d'attrition de base ( $k_{ib}$ ) des tissus ( $i$ ) impliqués sont semblables. Par exemple en regroupant le cerveau et les muscles dans le compartiment richement perfusé, ceci est équivalent à considérer que le rapport  $\frac{Q_i}{P_i \cdot V_i}$  est le même dans les deux tissus pour la substance toxique à l'étude (voir équation 1.1.7).

Si la substance est éliminée hors du corps ou biotransformée, nous obtenons:

$$k_{ie} \cdot B_i \cdot \varphi(B_i) = \gamma_i \cdot C_i \cdot V_i \cdot \varphi(C_i V_i) \Rightarrow k_{ie} = \gamma_i. \quad (2.1.14)$$

Il est intéressant de représenter le coefficient de partition  $P_i$  en fonction des paramètres de la nouvelle méthode de modélisation. À l'aide des relations 2.1.12 et 2.1.13, nous obtenons pour ce scénario:

$$\frac{k_{bi}}{k_{ib}} = P_i \cdot \frac{V_i}{V_b} \Rightarrow P_i = \frac{k_{bi} \cdot V_b}{k_{ib} \cdot V_i}. \quad (2.1.15)$$

Les mêmes démarches de comparaison peuvent être développées pour le compartiment sanguin. La flèche d'entrée nous donne l'égalité suivante:

$$\sum_{i=1}^n k_{ib} \cdot B_i = \sum_{i=1}^n Q_i \cdot \frac{C_i}{P_i}.$$

De cette égalité, aucune nouvelle relation ne peut être déterminée mais nous pouvons valider la relation énoncée en 2.1.13.

Par ailleurs, la flèche de sortie du compartiment sanguin nous donne l'égalité suivante:

$$B_b \cdot \sum_{i=1}^n k_{bi} = C_a \cdot Q_{tot}.$$

Puisque que  $C_a = C_b$ , nous obtenons la nouvelle relation suivante:

$$\sum_{i=1}^n k_{bi} = \frac{Q_{tot}}{V_b} \quad (2.1.16)$$

qui est valide seulement s'il n'y a pas d'échange via la respiration.

## 2.2. SCÉNARIO D'EXPOSITION AVEC ÉCHANGE VIA LA RESPIRATION

Lorsque la respiration est impliquée dans l'absorption ou l'élimination de la substance, sa concentration dans le sang est modifiée lors de la respiration. Nous perdons l'égalité des concentrations sanguines utilisée à la section précédente ( $C_b = C_a = C_v$ ), une distinction entre le sang artériel et le sang veineux est maintenant exigée. Nous nous attendons alors à des relations entre les paramètres des deux méthodes différentes de celles découvertes à la section 2.1.4.

Pour ce scénario d'exposition, nous supposons que la substance est absorbée uniquement via la respiration. Le cas général, où plusieurs organes hôtes sont impliqués, se déduit facilement à partir de la section 2.1.3.

Il faut noter que les conditions initiales imposées seront posées nulles dans tous compartiments lors de la résolution des systèmes d'équations différentielles des modèles futurs.

### 2.2.1. Le modèle par la méthode de modélisation PBPK

Les échanges de la substance étudiée via les poumons dépendent directement du débit pulmonaire ( $Q_p$ ). Ce paramètre physiologique représente le volume d'air inhalé ou exhalé par unité de temps. Ce débit ( $Q_p$ ) multiplié par la concentration de la substance dans l'air extérieur ( $C_{ext}$ ) sera donc la quantité reçue dans les poumons par unité de temps. Il faut noter que seulement une partie de cette quantité inhalée atteindra la circulation sanguine pour être ensuite distribuée dans les organes et tissus. Cette partie est exprimée à l'aide de la fraction d'absorption décrite à la section 2.1.3.

Pour ce scénario, les poumons sont les organes hôtes auquel nous appliquons la fonction d'absorption ( $g(t)$ ):

$$g(t) = Q_p \cdot f_{abs} \cdot C_{ext}(t). \quad (2.2.1)$$

La partie restante sera rejetée presque instantanément lors de l'exhalation pulmonaire.

Si les poumons permettent une voie de sortie pour la substance circulant dans le sang, en plus de la portion non-absorbée égale à  $Q_p \cdot C_{ext}(t)(1 - f_{abs})$ , une quantité supplémentaire sera rejetée à chaque exhalation. Cette quantité supplémentaire sera, par unité de temps, égale au débit pulmonaire ( $Q_p$ ) multiplié par la concentration dans les alvéoles ( $C_{alv}$ ). Comme pour un tissu ou pour un organe quelconque, la concentration dans les alvéoles est directement proportionnelle à celle du sang effluent ( $C_{out}$ ) qui, pour cet organe, est le sang artériel plutôt que le sang veineux. Cette proportionnalité s'exprime par le coefficient de partition pulmonaire  $P_b$ :



$$P_b = \frac{C_{out}}{C_{alv}}.$$

Sachant que  $C_{alv}$  est la quantité de substance dans les alvéoles divisée par son volume d'air alors que  $C_{out}$  est une concentration sanguine, nous vérifions par une analyse dimensionnelle que la constante de proportionnalité  $P_b$  symbolise un volume d'air divisé par un volume de sang.

Dans cette situation, la fonction d'élimination des poumons s'écrit alors sous la forme suivante:

$$\frac{dB_{e(p)}}{dt} = Q_p \cdot \frac{C_{out}(t)}{P_b}. \quad (2.2.2)$$

Le schéma représenté à la figure 2.2.1 permet de mathématiser ce scénario. Étant donné que l'analyse de ce système portera principalement sur les compartiments sanguins, nous avons identifié seulement un compartiment sur les  $n$  présents (voir la section 2.1). Les équations différentielles de ces compartiments resteront identiques.

Il faut remarquer que, pour la méthode PBPK, trois compartiments sont maintenant nécessaires pour symboliser le sang. Il y a le compartiment «Sang Veineux» pour les veines effluentes des compartiments  $i$  ( $B_v$ ), le compartiment «Sang Artériel» pour les artères affluentes ( $B_a$ ) et finalement le compartiment «Poumons» pour le sang circulant autour des alvéoles pulmonaires ( $B_p$ ). La concentration de la substance dans le sang à l'entrée des poumons est désignée par  $C_v$  et celle à sa sortie par  $C_{out}$ . Cette dernière concentration est en principe différente de celle à l'entrée des compartiments  $i$  pour tenir compte d'un certain délai entre le sang à la sortie des poumons et celui à l'entrée des organes et tissus.

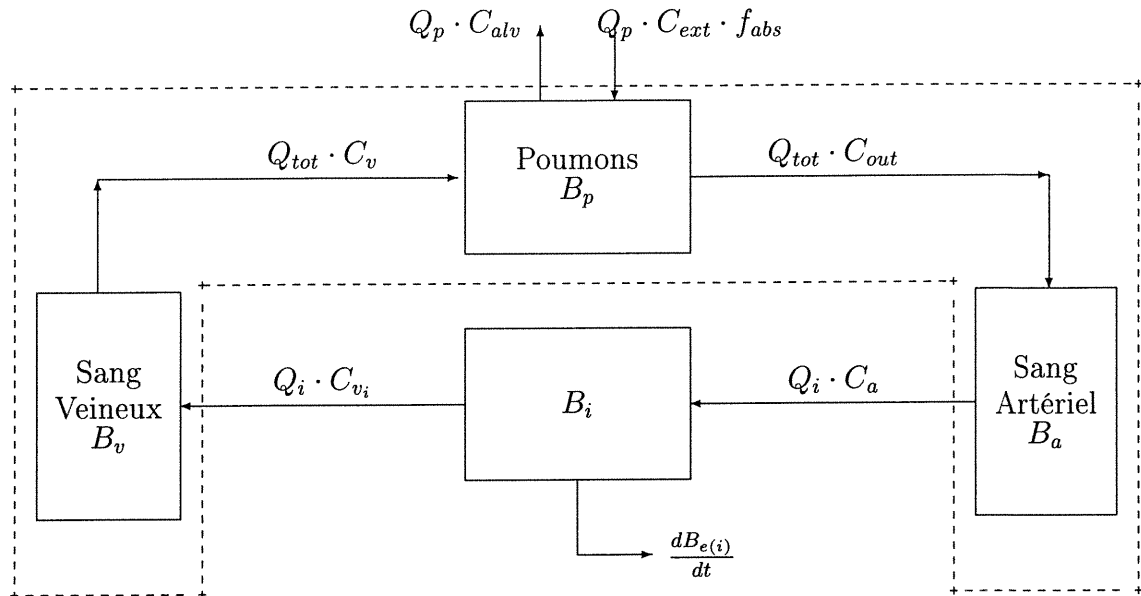


FIG. 2.2.1 –. Modèle utilisé par la méthode PBPK (avec une administration et une élimination via la respiration)

Nous avons regroupé à l'aide d'un pointillé la charge totale véhiculant dans le sang pour obtenir l'égalité suivante:

$$B_b = B_a + B_v + B_p.$$

Le jeu des entrées et des sorties de chaque compartiment sanguin permet de découvrir les équations différentielles suivantes:

$$\frac{dB_p}{dt}(t) = Q_{tot} \cdot (C_v(t) - C_{out}(t)) + Q_p \cdot (C_{ext}(t) \cdot f_{abs} - \frac{C_{out}(t)}{P_b}) \quad (2.2.3)$$

$$\frac{dB_a}{dt}(t) = Q_{tot} \cdot (C_{out}(t) - C_a(t)) \quad (2.2.4)$$

$$\frac{dB_v}{dt}(t) = \sum_{i=1}^n Q_i \cdot C_{v_i}(t) - Q_{tot} \cdot C_v(t). \quad (2.2.5)$$

En sommant les équations différentielles 2.2.3, 2.2.4 et 2.2.5, nous obtenons l'équation différentielle pour la charge sanguine globale:

$$\frac{dB_b}{dt}(t) = \sum_{i=1}^n Q_i \cdot C_{v_i}(t) - Q_{tot} \cdot C_a(t) + Q_p \cdot (C_{ext}(t) \cdot f_{abs} - \frac{C_{out}(t)}{P_b}). \quad (2.2.6)$$

Dans le système d'équations différentielles de ce modèle, il y a  $n + 4$  variables d'état ( $B_i(t)$ ,  $B_p(t)$ ,  $B_v(t)$ ,  $C_{out}(t)$  et  $B_a(t)$ ) et seulement  $n+3$  équations différentielles (équations 2.2.3, 2.2.4 et 2.2.5 et les équations des  $n$  compartiments). Le nombre de variables d'état supérieur au nombre d'équations exige une simplification du modèle pour rendre possible la résolution du système différentiel.

Sachant que le volume sanguin enveloppant les alvéoles est très petit en comparaison avec le volume sanguin restant, on conclut que la charge sanguine dans les poumons est négligeable par rapport à la charge sanguine dans le sang artériel et veineux ( $B_p \ll B_a + B_v$ ). Il est alors valable de poser l'accumulation dans le compartiment «Poumons» comme presque nulle ( $B_p \approx 0$ ) d'où  $\frac{dB_p}{dt} \approx V_p \cdot \frac{dC_p}{dt} \approx 0$ . Cette approximation donne une équation algébrique pour la concentration de la substance dans le sang à la sortie des poumons:

$$C_{out}(t) = \frac{Q_p \cdot C_{ext}(t) \cdot f_{abs} + Q_{tot} \cdot C_v(t)}{\frac{Q_p}{P_b} + Q_{tot}}. \quad (2.2.7)$$

Cette dernière équation permet la résolution des équations différentielles du modèle de la méthode PBPK pour un scénario d'exposition via la respiration. Il y a maintenant  $n + 3$  équations (2.2.7, 2.2.4 et 2.2.5 et les équations des  $n$  compartiments) pour rechercher les  $n + 3$  variables d'état ( $C_i(t)$ ,  $C_v(t)$ ,  $C_{out}(t)$  et  $C_a(t)$ ).

Pour plusieurs substances étudiées à partir de la méthode de modélisation PBPK, une seconde approximation s'ajoute à cette dernière [11]. La concentration de la substance dans le sang à la sortie des poumons est posée égale à celle du sang à l'entrée des organes et les tissus, c'est-à-dire:

$$C_{out}(t) = C_a(t). \quad (2.2.8)$$

### 2.2.2. Le modèle par la méthode de modélisation dynamique à base biologique

Dans le scénario d'exposition avec transfert lors de la respiration, il existe souvent une différence considérable entre la concentration du sang artériel et celle du sang veineux. Dans ce cas, la substance n'est pas uniformément distribuée dans le volume sanguin global. Le regroupement du sang artériel et du sang veineux en un seul compartiment sanguin n'est alors pas justifié. La méthode de modélisation dynamique à base biologique se doit, pour ce scénario, de séparer le sang en deux compartiments distincts.

La méthode dynamique utilise des paramètres différents de ceux de la méthode PBPK pour l'absorption et l'élimination via la respiration. Nous les définirons avant de proposer le modèle.

Étant donné que l'absorption étudiée est uniquement la partie de la substance inhalée qui atteint le sang, les poumons ne sont pas représentés en tant

qu'organes hôtes dans le modèle. La charge dans le sang entourant les alvéoles pulmonaires ( $B_p$ ), comprenant le sang veineux et le sang artériel, sera alors répartie dans les deux compartiments sanguins. (Il faut se rappeler que si les tissus pulmonaires accumulent la substance, les poumons en tant que tissus feront l'objet d'un des  $n$  compartiments.) La quantité inhalée parvenue au sang se définit comme la substance absorbée par unité de temps:

$$g(t) = d_{abs}(t). \quad (2.2.9)$$

Une fois inhalée, cette quantité ( $d_{abs}(t)$ ) se distribue dans les organes et tissus lors de l'irrigation du sang artériel. La méthode dynamique pose la fonction  $g(t)$  comme une voie d'entrée au compartiment «Sang Artériel».

L'élimination lors de la respiration sera la partie de la substance qui sort du sang via les poumons. Pour se conformer à l'hypothèse effectuée par la méthode PBPK, la méthode dynamique pose que cette quantité rejetée par unité temps est proportionnelle à la charge dans le sang artériel:

$$\frac{dB_{e(a)}}{dt} = k_{exh} \cdot B_a(t) \quad (2.2.10)$$

où  $k_{exh}$  est une constante de proportionnalité.

Nous pouvons illustrer la cinétique de la substance à partir de la figure 2.2.2. Même si le sang relargue la substance dans les  $n$  compartiments, seulement un compartiment de ceux-ci est identifié pour simplifier le schéma.

Les équations différentielles décrivant l'évolution des charges sanguines s'expriment comme suit:

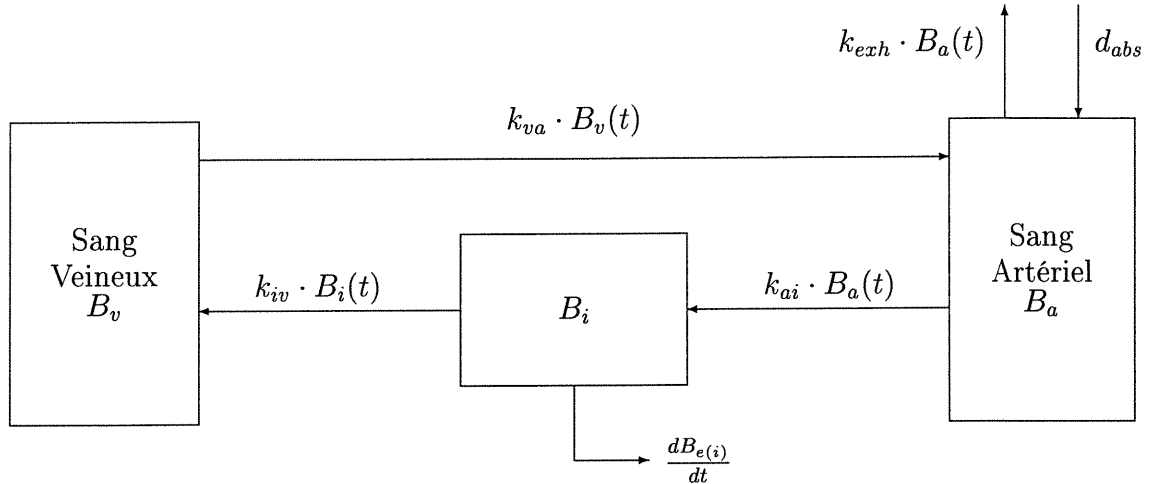


FIG. 2.2.2 –. *Modèle utilisé par la méthode dynamique (avec une administration et une élimination via la respiration)*

$$\frac{dB_v}{dt}(t) = \sum_{i=1}^n k_{iv} \cdot B_i(t) - k_{va} \cdot B_v(t) \quad (2.2.11)$$

$$\frac{dB_a}{dt}(t) = k_{va} \cdot B_v(t) - B_a(t) \cdot \sum_{i=1}^n k_{ai} + d_{abs}(t) - k_{exh} \cdot B_a(t) \quad (2.2.12)$$

et pour la charge sanguine globale:

$$\frac{dB_b}{dt}(t) = \sum_{i=1}^n k_{iv} \cdot B_i(t) - B_a(t) \cdot \sum_{i=1}^n k_{ai} + d_{abs}(t) - k_{exh} \cdot B_a(t). \quad (2.2.13)$$

Dans ce scénario d'exposition, cette méthode de modélisation n'exige aucune hypothèse pour résoudre son système d'équations car il y a un nombre  $(n + 2)$  égal de variables d'état et d'équations différentielles. Les équations d'évolution des  $n$  compartiments seront les mêmes que celles présentées dans

le système matriciel 2.1.5 sauf que leur source ne sera plus le sang global ( $B_b$ ) mais le sang artériel ( $B_a$ ).

### 2.2.3. Correspondance entre les paramètres des deux méthodes pour une exposition avec transfert via la respiration

En théorie, les deux modèles proposés devraient être similaires car ils sont développés dans le but de décrire la cinétique d'une même substance. Il s'agit maintenant de découvrir l'équivalence mathématique entre les paramètres des deux méthodes pour une exposition avec échanges via la respiration. La comparaison se basera toujours sur la bijection des flèches de transfert de chaque modèle, qui est possible grâce à l'égalité des quantités transférées dans une cinétique équivalente. Ces flèches seront tirées dans l'ensemble des flèches parues aux figures 2.2.1 et 2.2.2.

Il faut noter que contrairement aux scénarios sans échanges via la respiration, il existe une différence entre les charges sanguines définies par chacun des modèles. La charge du compartiment «Sang Artériel» pour la méthode dynamique ( $B_a^{dynamique}$ ) contient la charge du compartiment «Sang Artériel» définie par la méthode PBPK ( $B_a^{PBPK}$ ) plus la charge dans le sang artériel enveloppant les alvéoles ( $B_p^{PBPK}$ ). La même distinction entre les deux modèles est présente pour le compartiment «Sang Veineux».

Comme la charge  $B_p^{PBPK}$  est jugée négligeable par rapport aux autres charges sanguines ( $B_a^{PBPK}$  et  $B_v^{PBPK}$ ), il est acceptable d'imposer en tout temps les égalités suivantes dans la comparaison des deux méthodes:

$$B_v^{dynamique}(t) = B_v^{PBPK}(t) \quad (2.2.14)$$

et

$$B_a^{dynamique}(t) = B_a^{PBPK}(t). \quad (2.2.15)$$

L'égalité des quantités entrées dans les  $n$  compartiments par unité de temps et l'égalité précédente nous informent d'une première relation:

$$k_{ai} \cdot B_a(t) = Q_i \cdot C_a(t) \rightarrow k_{ai} = \frac{Q_i}{V_a} \quad (2.2.16)$$

pour  $i = 1, \dots, n$ .

Tandis que les quantités relarguées des tissus vers le sang veineux, par unité de temps, nous donnent la relation suivante:

$$k_{iv} = \frac{Q_i}{P_i \cdot V_i} \quad (2.2.17)$$

pour  $i = 1, \dots, n$ .

De ces deux relations, un nouveau lien s'établit entre le coefficient de partition et les paramètres de la méthode dynamique:

$$P_i = \frac{V_a \cdot k_{ai}}{V_i \cdot k_{iv}}. \quad (2.2.18)$$

Les quantités de substance inhalée et exhalée par unité de temps sont bien sûr les mêmes pour les deux méthodes. En premier lieu, nous pouvons égaliser la fonction d'élimination des poumons et utiliser l'égalité obtenue en 2.2.15 pour obtenir la relation suivante:

$$k_{exh} \cdot B_a(t) = Q_p \cdot \frac{C_{out}(t)}{P_b} \rightarrow k_{exh} = \frac{Q_p}{P_b} \cdot \frac{C_{out}(t)}{V_a \cdot C_a(t)}.$$



Cette relation est dépendante du temps par l'entremise du rapport  $\frac{C_{out}(t)}{C_a(t)}$ . Sachant que le paramètre  $k_{exh}$  est posé indépendant du temps par la méthode dynamique, il faut alors s'interroger sur les variations de ce rapport dans le temps. S'il est sensiblement constant, il est valide d'approximer  $k_{exh}$  par une constante.

En posant l'hypothèse effectuée pour plusieurs substances par la méthode PBPK  $C_{out}(t) \approx C_a(t)$  (voir 2.2.8), il en résulte une relation indépendante du temps:

$$k_{exh} \approx \frac{Q_p}{P_b \cdot V_a}. \quad (2.2.19)$$

En second lieu, nous pouvons égaliser la fonction d'absorption des poumons pour obtenir cette égalité qui ne peut être simplifiée:

$$d_{abs}(t) = Q_p \cdot f_{abs} \cdot C_{ext}(t). \quad (2.2.20)$$

Il nous reste à examiner la bijection entre les flèches de sorties des compartiments sanguins.

L'égalité suivante est fondée sur la somme des flèches sorties du compartiment «Sang Artériel» et sur l'égalité 2.2.15:

$$B_a(t) \cdot \sum_{i=1}^n k_{ai} = Q_{tot} \cdot C_a(t) \rightarrow \sum_{i=1}^n k_{ai} = \frac{Q_{tot}}{V_a}. \quad (2.2.21)$$

Cette relation ne fait qu'appuyer la relation trouvée en 2.2.16 puisque  $\sum_{i=1}^n Q_i = Q_{tot}$ .

La bijection entre la flèche de sortie du compartiment «Sang Veineux» et l'égalité 2.2.14 nous permet d'obtenir une dernière relation:

$$k_{va} \cdot B_v(t) = Q_{tot} \cdot C_v(t) \rightarrow k_{va} = \frac{Q_{tot}}{V_v}. \quad (2.2.22)$$

Les comparaisons effectuées dans ce chapitre nous ont permis de constater que les constantes définies par la méthode de modélisation dynamique à base biologique sont liés à celles du modèle PBPK. Il s'agit du rapport entre le débit sanguin et le volume du compartiment de départ (2.2.16 et 2.2.22). Ce rapport peut être modulé par l'inverse d'un coefficient de partition défini par la méthode PBPK (2.2.17 et 2.2.19).

## Chapitre 3

---

# L'APPLICATION DES MODÈLES DE MODÉLISATION TOXICOCINÉTIQUE SOUS DIFFÉRENTES HYPOTHÈSES

Lors de l'analyse des modèles proposés dans plusieurs études basées sur la méthode de modélisation à base physiologique (PBPK) [11, 12, 16], nous avons remarqué diverses hypothèses utilisées pour les scénarios d'exposition avec échanges lors de la respiration. Ces hypothèses sont souvent employées d'une manière implicite dans les articles. Une section de ce chapitre sera consacrée à les rendre plus explicites et à tester leurs impacts à l'aide de simulations numériques.

Pour obtenir une adéquation constante entre les flèches de transfert des deux modèles élaborés à la section 2.2, il a fallu imposer l'hypothèse  $C_{out} = C_a$ . Une section de ce chapitre démontrera que cette hypothèse entraîne un équilibre pour le compartiment «Sang Artériel» du modèle dynamique. Par la suite, dans cette même section, des simulations numériques compareront la résolution du modèle dynamique sans hypothèse au modèle PBPK selon différentes hypothèses.

Les simulations de ce chapitre seront sur le *styrène*, une substance déjà modélisée par la méthode de modélisation PBPK. Avant de débiter la discussion sur les hypothèses, nous présentons brièvement cette étude.

### 3.1. LES VALEURS NUMÉRIQUES DES SIMULATIONS

L'étude sur le *styrène* effectuée par John C. Ramsey et Melvin E. Andersen [16] servira de référence pour les valeurs paramétriques. Mis à part le sang, le système vivant fut divisé en quatre compartiments distincts: les tissus adipeux, les tissus musculaires, les tissus richement perfusés et le foie. Ce dernier organe est représenté seul dans son compartiment dû à sa capacité d'élimination de la substance par métabolisation. Dans cette étude, l'absorption du *styrène* se produit lors de l'inspiration. Lors de l'expiration, il y a aussi une élimination par exhalation.

Les paramètres utilisés dans les équations de l'étude sont les débits sanguins et pulmonaire, les volumes des tissus, les coefficients de partition et les paramètres de la fonction de métabolisation Michealis-Menten (voir équation 1.3.5). Les valeurs de ces paramètres sont basées sur des expériences réalisées chez le rat.

Pour déterminer les valeurs des paramètres correspondants de la méthode dynamique, la différence de concentration entre le sang artériel et le sang veineux résultant de la respiration nous oblige à utiliser les relations découvertes à la section 2.2.3. À partir de ces relations et des valeurs paramétriques de la méthode PBPK, il est possible de découvrir les valeurs des constantes de transfert de la méthode dynamique. Cependant, des hypothèses implicites dans l'article de Ramsey et Andersen éliminent deux paramètres physiologiques qui

s'avèrent nécessaires pour déterminer les valeurs paramétriques de la méthode dynamique: le volume du sang artériel et le volume du sang veineux.

Ces valeurs se retrouvent dans la littérature scientifique. Dans l'article de W.W. Mapleson [15], ces deux volumes sanguins sont donnés pour un humain de 70 kg. L'extrapolation humain-rat peut se faire de la même façon que l'extrapolation rat-humain effectuée dans l'étude sur le *styrène*[16]. Le rapport entre le volume d'un organe ou d'un tissu ( $V_j$ ) de chacune des espèces est jugé le même que le rapport entre leur poids ( $W$ ), c'est-à-dire:

$$\frac{V_j^{rat}}{V_j^{humain}} = \frac{W^{rat}}{W^{humain}}.$$

Connaissant les volumes sanguins de l'humain ( $V_a^{humain} = 1.4$  L et  $V_v^{humain} = 4$  L) et le poids du rat, les volumes sanguins du rat s'obtiennent facilement.

Les valeurs utilisées pour les simulations de la méthode PBPK sont présentées à la table 3.1.1.

TAB. 3.1.1 -. Valeurs des paramètres chez le rat pour la méthode de modélisation PBPK

Paramètres	Symbole	Valeurs
Poids(Kg)	$W$	0.3
Débit sanguin (L de sang/hr)		
Cardiaque	$Q_{tot}$	5.64
Tissus adipeux	$Q_f$	0.50
Tissus musculaires	$Q_m$	0.68
Tissus richement perfusés	$Q_r$	2.35
Foie	$Q_l$	2.11
Volume (L)		
Tissus adipeux	$V_f$	0.027
Tissus musculaires	$V_m$	0.219
Tissus richement perfusés	$V_r$	0.015
Foie	$V_l$	0.012
Sang artériel	$V_a$	0.006
Sang veineux	$V_v$	0.017
Coefficient de partition		
Tissus adipeux	$P_f$	50
Tissus musculaires	$P_m$	1.0
Tissus richement perfusés	$P_r$	5.7
Foie	$P_f$	2.7
Sang:Air	$Q_p$	40
Débit pulmonaire (L/hr)	$Q_p$	4.5
Constante Michealis-Menten (mg/L)	$K_m$	0.972 <sup>a</sup>
Vitesse maximale (mg/hr)	$V_{max}$	3.6

<sup>a</sup>  $K_m^{article} \cdot P_l$  pour utiliser la notation de l'équation 1.3.5

TAB. 3.1.2 -. Valeurs des paramètres chez le rat pour la méthode dynamique à base biologique

Symboles	Valeurs( $hr^{-1}$ )
$k_{af}$	83.33
$k_{am}$	113.33
$k_{ar}$	391.67
$k_{al}$	351.67
$k_{fv}$	0.37
$k_{mv}$	3.11
$k_{rv}$	27.49
$k_{lv}$	65.12
$k_{va}$	329
$k_{exh}$	18.75
$V_{max}$	3.6 mg/hr
$K_m$	0.012 mg

À l'aide des relations découvertes à la section 2.2.3 (voir équations 2.2.16, 2.2.17, 2.2.19 et 2.2.22), nous pouvons établir la valeur de chacune des constantes de transfert du système d'équations différentielles de la méthode de modélisation dynamique à base biologique. Ces valeurs sont présentées à la table 3.1.2 où les indices de chaque compartiment sont les mêmes que ceux utilisés à la table 3.1.1. Il faut noter que la nouvelle constante de Michealis-Menten ( $K_m$ ) a été multipliée par le volume du foie ( $V_l$ ) lors de la transformation des concentrations en charges.

L'étude en laboratoire fut menée sur différents rats soumis à divers niveaux d'exposition pendant une période de 6 heures. Les concentrations dans les

tissus et organes furent recueillies à maintes reprises durant 24 heures dans le but d'obtenir les données de la phase d'absorption et de la phase d'élimination. Quatre doses de *styrène* furent testées dans l'air respiré: 80 ppm, 200 ppm, 600 ppm et 1200 ppm. Pour les besoins de cette recherche, il nous paraît suffisant d'étudier seulement les doses limites (80 ppm et 1200 ppm) et les 12 premières heures.

Une analyse des graphiques fournis par les chercheurs Ramsey et Andersen nous a permis de déduire les fonctions d'absorption de chacune des concentrations inhalées en milligramme par litre ( $\frac{mg}{L}$ ), unité requise par les valeurs des paramètres disponibles à la table 3.1.1. Pour une concentration inhalée égale à 80 ppm, nous trouvons:

$$C_{ext}(t) \cdot f_{abs} = 0.45 \cdot \Phi(-t + 6) \cdot \frac{mg}{L}$$

et pour une concentration extérieure égale à 1200 ppm, nous trouvons:

$$C_{ext}(t) \cdot f_{abs} = 6.55 \cdot \Phi(-t + 6) \cdot \frac{mg}{L}$$

où  $\Phi(t)$  symbolise la fonction Heaviside et la variable  $t$  symbolise le temps en heure.

### 3.2. LES HYPOTHÈSES DE LA MÉTHODE PBPK POUR LES SCÉNARIOS AVEC ÉCHANGES VIA LA RESPIRATION

Dans le développement du modèle de la méthode PBPK pour le scénario avec échanges via la respiration, une hypothèse fondamentale est imposée pour résoudre le système d'équations:



$$\frac{dB_p}{dt} = 0. \quad (3.2.1)$$

Avec cette hypothèse et les valeurs paramétriques énoncées à la table 3.1.1, il est possible de résoudre le système d'équations différentielles pour la modélisation PBPK du *styrène* en imposant des conditions initiales nulles (voir équations de la section 2.2.1). De cette résolution résultent six fonctions exprimant les charges des compartiments en milligramme(*mg*):  $B_a(t)$ ,  $B_v(t)$ ,  $B_f(t)$ ,  $B_m(t)$ ,  $B_r(t)$ ,  $B_l(t)$ . En divisant chacune de ces charges par leur volume respectif, la concentration de chaque compartiment est obtenue en milligramme par litre( $\frac{mg}{L}$ ). La concentration à la sortie des poumons ( $C_{out}$ ) se calcule à partir de l'équation 2.2.7. Ces solutions, obtenues sous l'hypothèse fondamentale, seront dorénavant appelées *solutions exactes*.

Pour plusieurs substances, nous savons qu'une seconde approximation est habituellement imposée au modèle PBPK:  $C_a(t) = C_{out}(t)$ . L'équation différentielle 2.2.4 montre que cette approximation revient à poser un état d'équilibre dans le compartiment «Sang Artériel»:

$$\frac{dB_a}{dt} = 0. \quad (3.2.2)$$

Cette hypothèse élimine la nécessité de connaître la valeur du paramètre  $V_a$  car  $C_a(t)$  sera donnée par l'équation 2.2.7.

La validité de cette nouvelle hypothèse pour le *styrène* peut se tester par la comparaison entre les solutions exactes de  $C_a(t)$  et  $C_{out}(t)$ . À la figure 3.2.1, le rapport  $\frac{C_a}{C_{out}}$  est illustré pour des concentrations inhalées de 80 et 1200 ppm respectivement pour des temps variant de 0 à 12 heures.

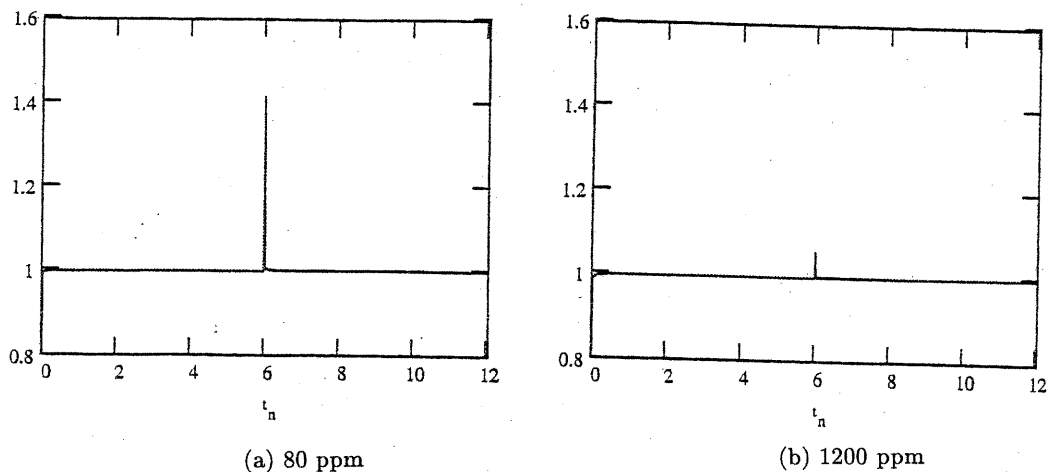


FIG. 3.2.1 — Rapport entre les solutions exactes de  $C_a(t)$  et  $C_{out}(t)$ :  $\frac{C_a(t)}{C_{out}(t)}$

Il faut remarquer que ce rapport atteint rapidement la valeur 1 et demeure constant sauf au moment où l'exposition est interrompue ( $t = 6$  heures). En ce temps, la concentration sanguine ( $C_{out}$ ) à la sortie des poumons est inférieure à celle du sang artériel qui irrigue les tissus ( $C_a$ ). Cette différence est plus accentuée à basse concentration qu'à haute concentration. Toutefois, la période de transition est très courte, il est donc raisonnable de poser l'hypothèse  $C_a(t) = C_{out}(t)$  pour la substance étudiée.

Une autre façon de valider cette hypothèse est de comparer, pour différents compartiments, la solution exacte de la concentration à celle trouvée sous l'hypothèse  $C_a(t) = C_{out}(t)$ . Les graphiques à la figure 3.2.2 représentent la solution exacte de la concentration du sang artériel ( $C_a^{exacte}$ ) divisée par celle obtenue avec les hypothèses énoncées en 3.2.1 et en 3.2.2 ( $C_a^{2hyp}$ ):  $\frac{C_a^{exacte}}{C_a^{2hyp}}$ . Les graphiques à la figure 3.2.3 représentent le rapport de ces deux résolutions pour la concentration du sang veineux ( $\frac{C_v^{exacte}}{C_v^{2hyp}}$ ).

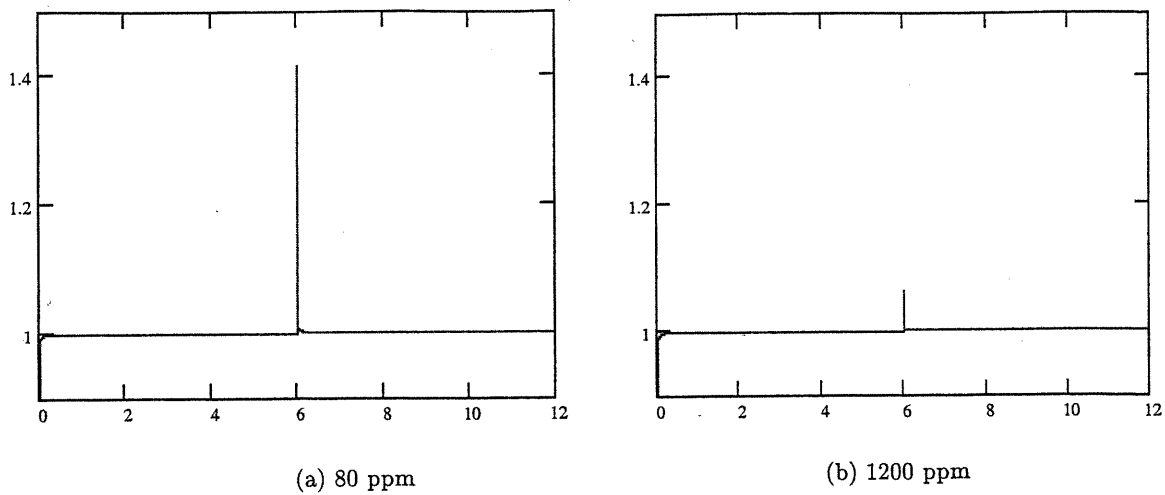


FIG. 3.2.2 -. Rapport entre la solution exacte de  $C_a(t)$  et celle de  $C_a(t)$  calculée sous les hypothèses  $\frac{dB_p}{dt} = 0$  et  $\frac{dB_a}{dt} = 0$

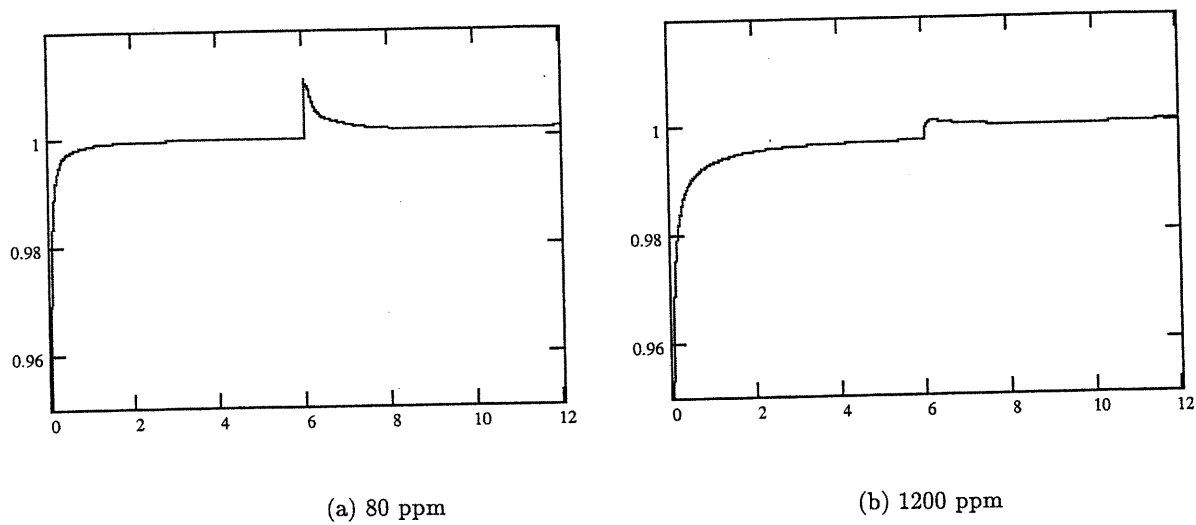


FIG. 3.2.3 -. Rapport entre la solution exacte de  $C_v(t)$  et celle de  $C_v(t)$  calculée sous les hypothèses  $\frac{dB_p}{dt} = 0$  et  $\frac{dB_a}{dt} = 0$

Il faut d'abord noter la différence des échelles de grandeur de l'axe vertical entre les figures 3.2.2 et 3.2.3. Pour les graphiques des concentrations du sang artériel, chaque graduation est de 0.2 tandis que pour les graphiques des concentrations du sang veineux, elle est de 0.02. Les graphiques de la figure 3.2.3 montrent que les courbes du rapport des concentrations du sang veineux ne sont pas lisses mais sont plutôt oscillatoires. Elles sont dues au pas de calcul très fin utilisé pour les calculs numériques. L'ordre de grandeur de ces oscillations (0.001) nous suggère de les négliger pour analyser seulement la forme générale de la courbe.

Étant donné que les courbes obtenues pour le sang artériel à la figure 3.2.2 sont semblables à celles de la figure 3.2.1, nous concluons rapidement que la relation  $\frac{C_a^{exacte}(t)}{C_a^{hyp}(t)} \rightarrow 1$  est valide sauf au temps de transition suite à l'arrêt de l'exposition. Cela semble valider les deux hypothèses  $\frac{dB_p}{dt} = \frac{B_a}{dt} = 0$ .

Par ailleurs, la forme générale des courbes de la figure 3.2.3 nous informe que les solutions des concentrations du sang veineux sont légèrement différentes car leur rapport n'est pas constamment égal à 1. Nous remarquons qu'à concentration élevée (1200 ppm), le rapport des deux solutions n'est jamais égal à 1 pour  $t < 6$  et qu'à basse concentration (80 ppm), ce rapport n'égalise pas 1 pour  $t > 6$ . Le pic présent à 80 ppm est une conséquence de la différence prononcée entre les solutions exactes de  $C_a(t)$  et  $C_{out}(t)$  pour  $t = 6$ .

Une troisième hypothèse est souvent ajoutée aux deux premières dans les études basées sur la méthode de modélisation PBPK. Il est souvent posé que le compartiment «Sang Veineux» est aussi l'équilibre:

$$\frac{dB_v}{dt} = 0. \quad (3.2.3)$$

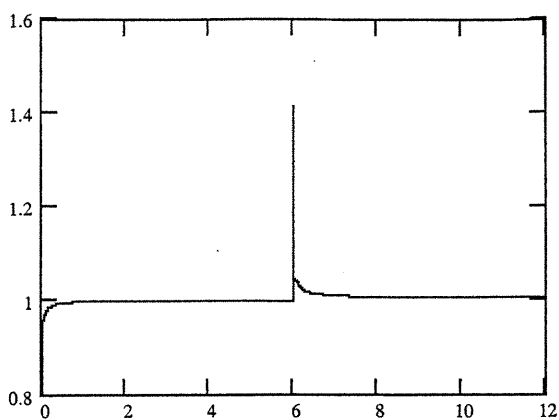
La concentration veineuse est alors obtenue par l'expression algébrique suivante:

$$C_v(t) = \frac{1}{Q_{tot}} \sum_{i=1}^n Q_i \cdot \frac{C_i(t)}{P_i}$$

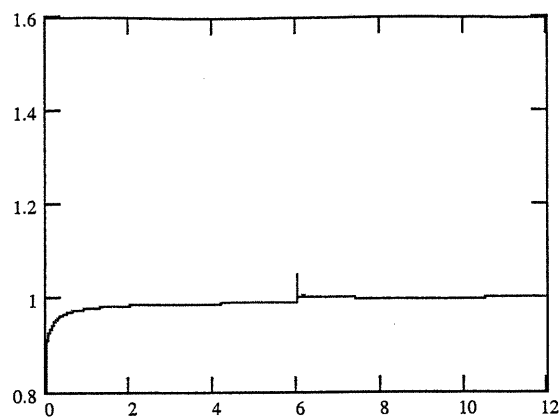
éliminant ainsi la nécessité de connaître la valeur du volume du sang veineux ( $V_v$ ).

Le sang global en état d'équilibre ( $\frac{dB_b}{dt} = 0$ ) résulte de l'application des trois hypothèses (équations 3.2.1, 3.2.2 et 3.2.3). Cet état est atteint seulement si la quantité de substance entrée par unité de temps dans le sang est égale à la quantité de substance sortie par unité de temps. Il faut noter que cet équilibre sanguin ( $\frac{dB_b}{dt} = 0$ ) est imposé dans l'article de Ramsey et Andersen, d'où l'absence des valeurs pour les volumes du sang artériel et veineux.

Les rapports entre la solution exacte et celle calculée sous les trois hypothèses ( $\frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = \frac{dB_p}{dt} = 0$ ) pour les concentrations du sang artériel et du sang veineux permettent de tester l'impact de cette nouvelle hypothèse ( $\frac{dB_v}{dt} = 0$ ) sur le modèle PBPK.

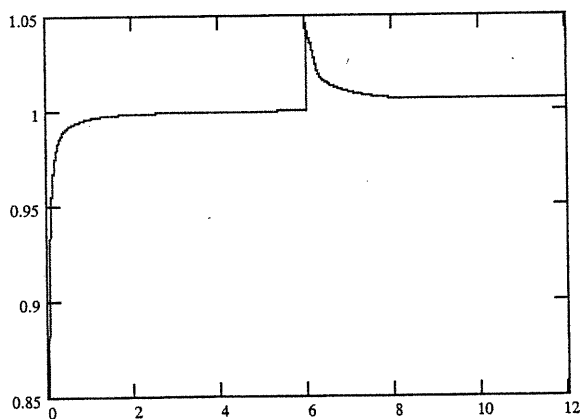


(a) 80 ppm

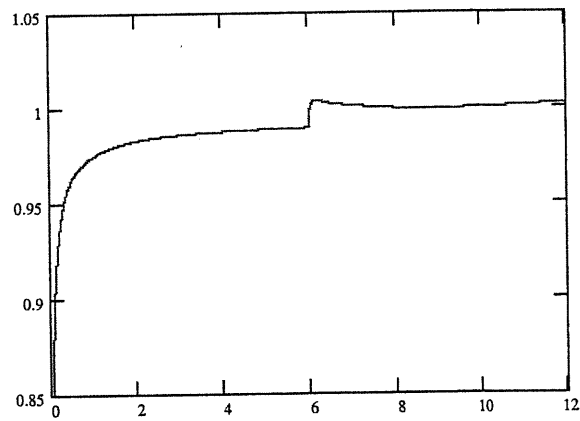


(b) 1200 ppm

FIG. 3.2.4 - Rapport entre la solution exacte de  $C_a(t)$  et celle  $C_a(t)$  calculée sous l'hypothèse  $\frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = \frac{dB_p}{dt} = 0$



(a) 80 ppm



(b) 1200 ppm

FIG. 3.2.5 - Rapport entre la solution exacte de  $C_v(t)$  et celle  $C_v(t)$  calculée sous l'hypothèse  $\frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = \frac{dB_p}{dt} = 0$

L'ajout de l'hypothèse d'équilibre pour le sang veineux indique des courbes semblables à celles obtenues pour un état d'équilibre dans le sang artériel seulement. Il faut cependant remarquer que, de façon générale, le rapport des deux résolutions est plus éloigné de la constante 1 aux figures 3.2.4 et 3.2.5 qu'aux figures 3.2.2 et 3.2.3. En outre, le rapport des concentrations du sang artériel atteint une constante supérieure à 1 pour  $t > 6$  à la figure 3.2.4(a) et une constante inférieure à 1 pour  $t < 6$  à la figure 3.2.4(b).

La fine différence entre les solutions exactes et celles trouvées avec  $\frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = \frac{dB_p}{dt} = 0$  semble valider les hypothèses effectuées par Ramsey et Andersen. Ces hypothèses sont valables pour le scénario élaboré pour le *styrène* mais peuvent ne pas être applicables pour d'autres scénarios ou d'autres substances. Du fait que les hypothèses  $\frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = \frac{dB_p}{dt} = 0$  sont utilisées d'une manière implicite dans plusieurs articles, on peut se demander si les utilisateurs de la méthode PBPK sont conscients de l'impact possible des hypothèses d'équilibre qu'ils imposent.

### 3.3. DISTINCTION ENTRE LES HYPOTHÈSES DE LA MÉTHODE PBPK ET DE LA MÉTHODE DYNAMIQUE

Nous allons d'abord redéfinir, à l'aide des relations découvertes à la section 2.2.3, l'équation différentielle de la méthode dynamique pour le compartiment «Sang Artériel» en fonction des paramètres de la méthode PBPK. Ensuite, nous allons pouvoir comparer cette équation avec celles tirées du modèle de la méthode PBPK.

En remplaçant les constantes de transfert dans l'équation 2.2.12 par les relations 2.2.16, 2.2.17, 2.2.19 et 2.2.20, nous obtenons:

$$\frac{dB_a^{dynamique}}{dt} = Q_{tot} \cdot (C_v(t) - C_a(t)) + Q_p \cdot (C_{ext}(t) \cdot f_{abs} - \frac{C_a(t)}{P_b}). \quad (3.3.1)$$

En additionnant les équations différentielles du sang pulmonaire et du sang artériel de la méthode PBPK (2.2.3 et 2.2.4), nous obtenons ce résultat:

$$\frac{d(B_a + B_p)^{PBPK}}{dt} = Q_{tot} \cdot (C_v(t) - C_a(t)) + Q_p \cdot (C_{ext}(t) \cdot f_{abs} - \frac{C_{out}(t)}{P_b}). \quad (3.3.2)$$

La seule distinction entre ces deux dernières équations est la fonction d'élimination qui dépend de  $C_{out}(t)$  pour la méthode PBPK comparativement à  $C_a(t)$  pour la méthode dynamique. La condition qui a permis de parvenir à une relation constante entre  $k_{exh}$  et les paramètres de la méthode PBPK ( $C_a(t) = C_{out}(t)$ ) provoque ainsi une égalité entre les deux équations différentielles 3.3.1 et 3.3.2:

$$\frac{dB_a^{dynamique}}{dt} = \frac{d(B_a + B_p)^{PBPK}}{dt}.$$

Toutefois, nous savons que pour obtenir en modélisation PBPK un nombre égal d'équations et de variables d'état, il faut imposer  $\frac{dB_p^{PBPK}}{dt} = 0$  et que l'égalité des concentrations  $C_{out}$  et  $C_a$  implique  $\frac{dB_a^{PBPK}}{dt} = 0$ . Il en résulte que pour obtenir une adéquation constante entre les deux méthodes, pour un scénario d'exposition avec échanges lors de la respiration, il faut poser que le compartiment «Sang Artériel» de la méthode dynamique est à l'équilibre:

$$\frac{dB_a^{dynamique}(t)}{dt} = 0. \quad (3.3.3)$$



Il est évident que la résolution numérique de la méthode dynamique avec cette dernière hypothèse est équivalente à la résolution numérique de la méthode PBPK soumise aux conditions exprimées en 3.2.1 et en 3.2.2 ( $\frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = 0$ ).

Une comparaison sera effectuée pour la méthode de modélisation dynamique à base biologique dans le but de connaître la différence entre la résolution du système différentiel avec et sans la contrainte énoncée en 3.3.3 pour le *styrène*. Cela revient donc à comparer, pour cette substance, la méthode dynamique sans hypothèse et la méthode PBPK sous les deux hypothèses suivantes:

$$\frac{dB_p}{dt} = \frac{dB_a}{dt} = 0.$$

Il est aussi intéressant de comparer la résolution effectuée dans l'article de Ramsey et Andersen ( $\frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = \frac{dB_p}{dt} = 0$ ) et la résolution de la méthode dynamique sans hypothèse.

Les graphiques qui suivent représentent l'évolution des fonctions des variables d'état  $C_v(t)$ ,  $C_a(t)$ ,  $C_l(t)$  et  $C_f(t)$  établies selon différentes hypothèses. Pour les besoins de l'analyse, le scénario d'exposition de 1200 ppm est le seul présent car aucun nouveau résultat ne se déduit à partir d'une exposition de 80 ppm. Il faut noter que deux résolutions sont illustrées dans chaque graphique, une résolution pour la méthode dynamique et une autre pour la méthode PBPK. Le trait plein symbolise toujours la méthode dynamique sans hypothèse et le trait pointillé symbolise la résolution de la méthode PBPK avec les hypothèses énoncées en dessous de chaque graphique.

À la figure sur la concentration du sang veineux donnée pour les 12 heures (FIG. 3.3.1), la différence entre le modèle de la méthode dynamique et celui de la

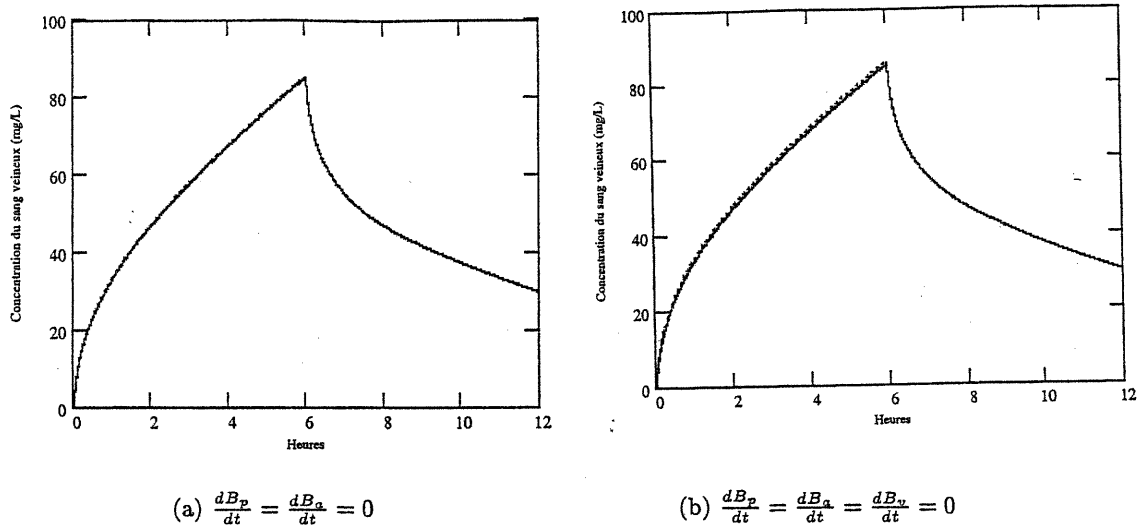
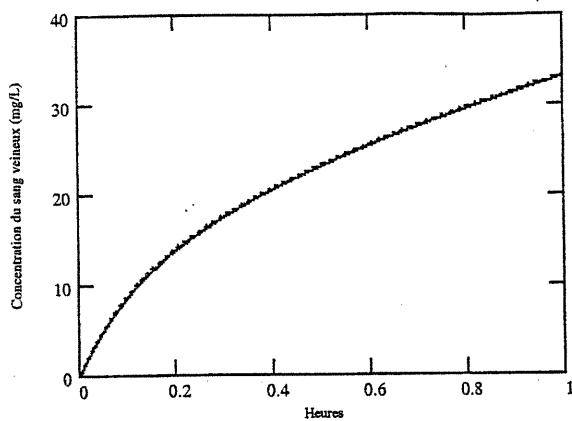
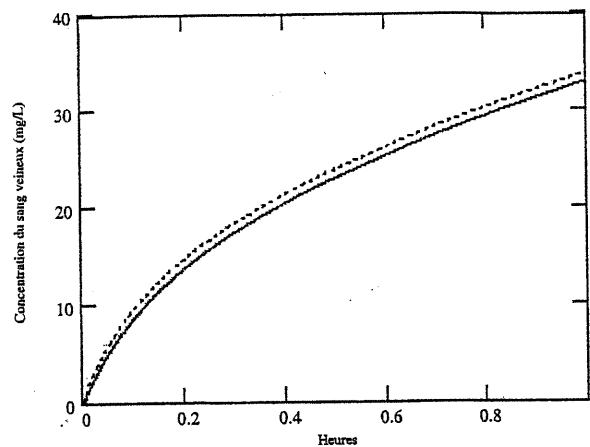


FIG. 3.3.1 -. Comparaison pour les solutions des concentrations du sang veineux à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique)

méthode PBPK n'est pas visible pour aucune des hypothèses. Par contre, en examinant seulement la première heure, la petite graduation de l'échelle nous permet de voir une différence entre le modèle de la méthode dynamique sans hypothèse et le modèle de la méthode PBPK avec les hypothèses  $\frac{dB_p}{dt} = \frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = 0$  (FIG. 3.3.2(b)). Malgré le changement d'échelle, aucune différence n'est perceptible entre le modèle de la méthode dynamique sans hypothèse et celui de la méthode PBPK avec l'hypothèse  $\frac{dB_p}{dt} = \frac{dB_a}{dt} = 0$  (FIG. 3.3.2(a)). Les mêmes conclusions peuvent être tirées pour chacune des variables d'état présentées, c'est pourquoi seulement la première heure est représentée sur les graphiques qui suivent.

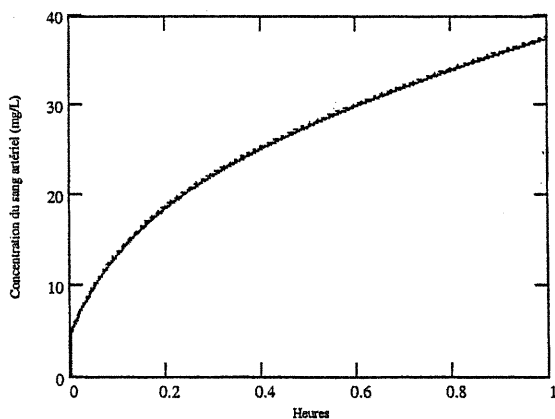


$$(a) \frac{dB_p}{dt} = \frac{dB_a}{dt} = 0$$

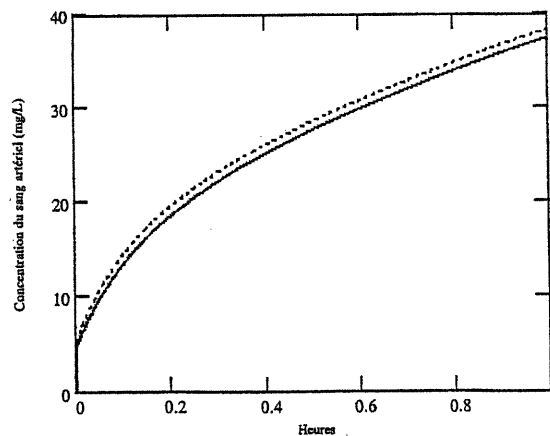


$$(b) \frac{dB_p}{dt} = \frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = 0$$

FIG. 3.3.2 — Comparaison pour les solutions des concentrations du sang veineux à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique)

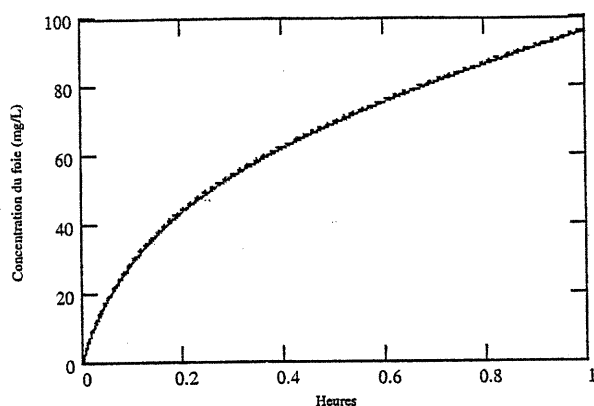


$$(a) \frac{dB_p}{dt} = \frac{dB_a}{dt} = 0$$

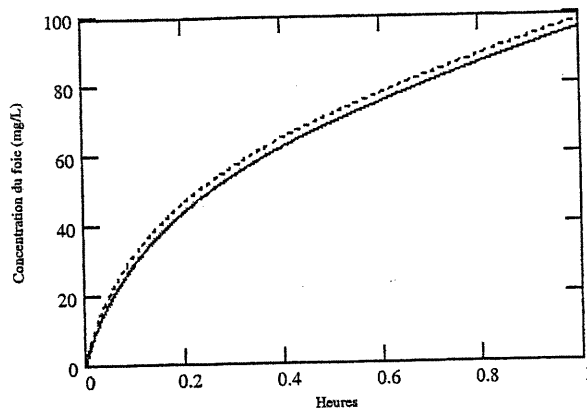


$$(b) \frac{dB_p}{dt} = \frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = 0$$

FIG. 3.3.3 — Comparaison pour les solutions des concentrations du sang artériel à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique)

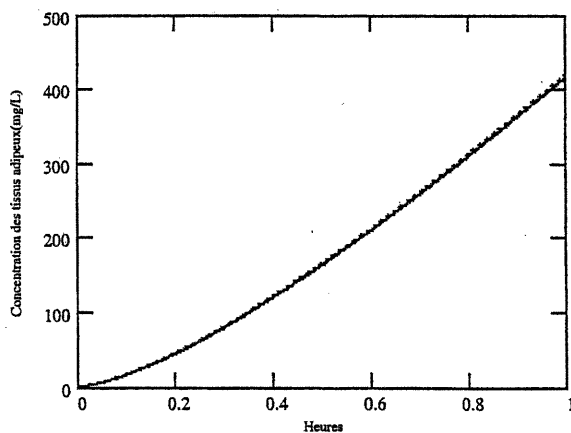


$$(a) \frac{dB_p}{dt} = \frac{dB_a}{dt} = 0$$

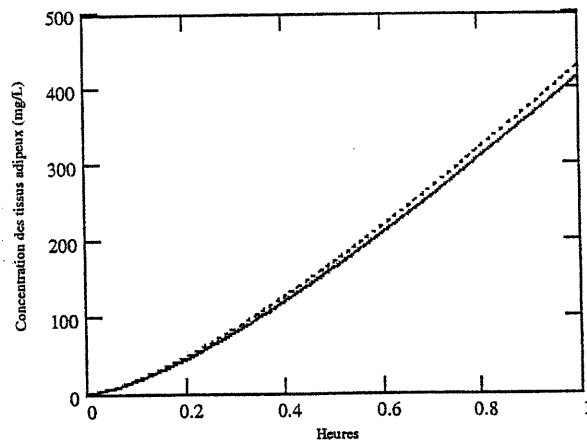


$$(b) \frac{dB_p}{dt} = \frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = 0$$

FIG. 3.3.4 - Comparaison pour les solutions des concentrations du foie à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique)



$$(a) \frac{dB_p}{dt} = \frac{dB_a}{dt} = 0$$



$$(b) \frac{dB_p}{dt} = \frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_v}{dt} = 0$$

FIG. 3.3.5 - Comparaison pour les solutions des concentrations les tissus adipeux à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique)

La différence entre les graphiques (a) et (b) nous confirme que l'ajout de l'hypothèse  $\frac{dB_v}{dt} = 0$  dans le modèle de la méthode PBPK modifie les valeurs de la résolution comparée à celle obtenue seulement avec les hypothèses  $\frac{dB_a}{dt} = \frac{dB_p}{dt} = 0$ .

Les graphiques sur la comparaison entre les solutions exactes de la méthode de modélisation PBPK et les solutions de la méthode de modélisation dynamique sans hypothèse ne nous permettent pas de voir une distinction entre les deux résolutions, et ce même à petite échelle.

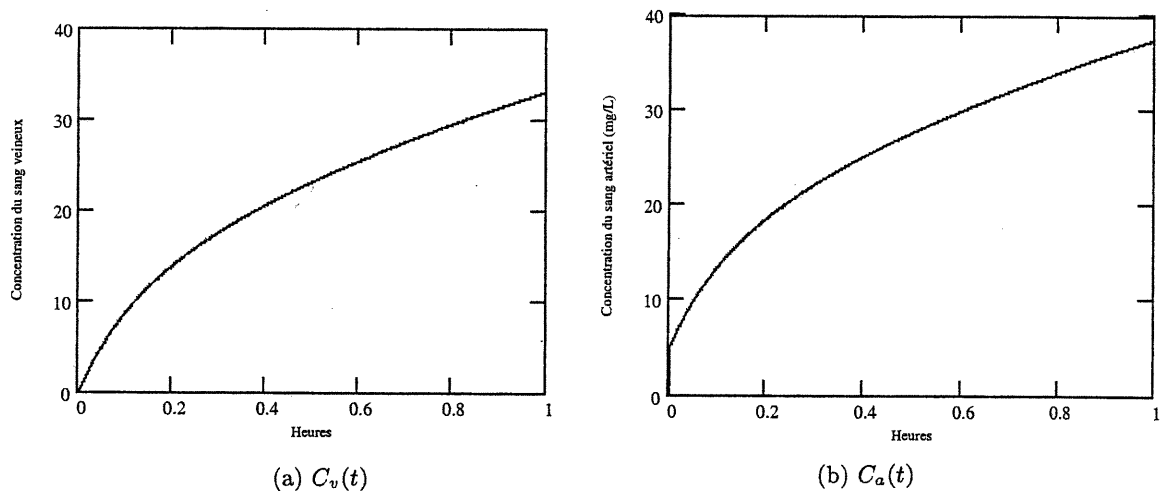


FIG. 3.3.6 — Comparaison entre les solutions exactes du modèle PBPK et solutions du modèle dynamique à une exposition de 1200 ppm (le trait plein: modèle PBPK et le trait pointillé: modèle dynamique)

## Chapitre 4

---

### DISCUSSION

#### 4.1. LIMITES ET AVANTAGES DES MODÈLES TOXICOCINÉTIQUES PRÉSENTÉS

Le but de la modélisation toxicocinétique est de créer un modèle pour prédire avec le plus de justesse possible la cinétique d'une substance dans un corps vivant. Tout en étant précis, le modèle se doit d'être simple et facile à utiliser. Toutefois, des contraintes dues à la complexité des êtres vivants limitent la précision des modèles toxicocinétiques.

Chaque être vivant est unique, donc chacun possède pour chaque fonction des valeurs paramétriques qui lui sont propres. La variabilité entre les individus est une difficulté importante rencontrée dans toute modélisation biologique. Étant donné que les paramètres sont majoritairement déterminés à partir de moyenne d'échantillons, il faut être conscient que les prédictions représentent à leur tour des valeurs moyennes. De plus, les données sur une substance chimique se restreignent souvent aux animaux de laboratoire (rats, souris, singes...) et l'extrapolation de l'animal à l'humain provoque alors une source d'incertitude dans les prédictions. On peut réduire cette source d'erreurs en se limitant aux données provenant uniquement des humains par prélèvements de sang, de cheveux, d'urine ou de fécès. N'ayant pas accès, chez l'humain, à des tissus importants comme le foie, le rein ou le cerveau, les

modèles doivent être alors plus simples tout en permettant de capturer les mécanismes essentiels.

Une autre difficulté est rencontrée lors de la cueillette des données expérimentales. Des erreurs de manipulations, de mesures ou d'instruments sont souvent à l'origine d'imprécision dans les prédictions des modèles. Ces erreurs échappent au contrôle des mathématiciens ou des statisticiens chargés de la modélisation.

Il faut aussi noter que plusieurs simplifications sont présentes dans les modèles. Par exemple, en supposant que les charges sont distribuées de façon instantanée et uniforme dans les compartiments, aucune fonction de diffusion n'intervient. Ceci permet de se limiter à des équations différentielles ordinaires. De plus, en général, les deux méthodes ont posé des transferts linéaires entre les compartiments (c'est-à-dire proportionnel à la charge). Par exemple, un coefficient de partition  $P_i$  constant suppose un transfert entre le tissu et le sang toujours proportionnel à la charge dans le tissu tout comme la méthode dynamique en imposant une constante de proportionnalité  $k_{bi}$ . Les deux méthodes ont aussi posé une hypothèse supplémentaire pour les scénarios d'exposition sans transfert via la respiration. Elles ont jugé que les concentrations de la substance dans le sang veineux et dans le sang artériel atteignaient rapidement la même valeur.

En dépit de leurs différences, le principal avantage des deux méthodes est le même. C'est-à-dire qu'une fois les paramètres déterminés pour une nouvelle substance, par la résolution du système d'équations, il est possible de prédire les concentrations dans les organes cibles sous différents scénarios d'exposition. Avec ces modèles, il est aussi possible de revenir dans le temps afin de découvrir la dose absorbée à partir de l'évolution dans le temps des concentrations dans

un tissu, ou par la quantité accumulée de la substance-mère, ou un de ses métabolites, dans une voie d'excrétion.

#### 4.2. DIFFÉRENCES ENTRE LES DEUX MÉTHODES DE MODÉLISATION

Cette étude a montré que les équations différentielles des deux méthodes sont équivalentes malgré qu'elles soient fondées sur des principes différents. La méthode de modélisation à base physiologique (PBPK) développe les équations à partir du mouvement fluidique du sang tandis que la méthode de modélisation dynamique à base biologique s'appuie sur les transferts entre les tissus et organes.

Une autre distinction se fait entre les méthodes lors de la détermination des paramètres. La méthode dynamique n'utilise que des régressions linéaires ou non-linéaires sur les données expérimentales alors que la méthode PBPK exige plusieurs stratégies dont celles expliquées au chapitre 1. De plus, la méthode dynamique tente de minimiser les extrapolations animal-humain pour les modèles appliqués à l'humain [4, 5]. Elle réduit aussi de beaucoup le nombre de paramètres à déterminer tout en permettant des transferts inter-organes sans le passage par le sang, notamment l'élimination de métabolites par voie biliaire.

#### 4.3. UTILITÉS DU PROJET DE RECHERCHE

Une nouvelle méthode dans un domaine scientifique peut prendre un certain temps avant d'être acceptée par la communauté scientifique. En montrant l'équivalence formelle entre une nouvelle et une ancienne méthode, le processus d'acceptation de la méthode de modélisation dynamique à base biologique



sera accélérée. Les scientifiques, en confiance avec la méthode de modélisation physiologique (PBPK), seront rassurés de la validité de cette nouvelle méthode et auront maintenant la possibilité de choisir entre deux méthodes de modélisation lors de leurs recherches. Les relations établies au chapitre 2 faciliteront alors la discussion entre les différentes équipes de recherches scientifiques car les comparaisons dans les équations de chacune des deux méthodes se feront rapidement.

Le projet de recherche a aussi permis de fixer les concepts de la méthode de modélisation dynamique à base biologique, et même de les perfectionner. Entre autre, lors de la modélisation du scénario d'exposition via la respiration, nous avons réalisé l'importance de séparer le compartiment sanguin en deux, un pour le sang artériel, un autre pour le sang veineux. De plus, en réalisant qu'aucun paramètre physico-chimique ou biochimique n'intervient dans les relations  $k_{bi} = \frac{Q_i}{V_b}$  (section 2.1) et  $k_{ai} = \frac{Q_i}{V_a}$  (section 2.2), nous avons découvert que les paramètres  $k_{bi}$  et  $k_{ai}$  dans les modèles proposés sont indépendants des substances étudiés.

Les relations établies au chapitre 2 pour les coefficients de partition,  $P_i = \frac{k_{bi} \cdot V_b}{k_{ib} \cdot V_i}$  (section 2.1) et  $P_i = \frac{k_{ai} \cdot V_a}{k_{iv} \cdot V_i}$  (section 2.2), fournissent à la méthode PBPK une nouvelle stratégie pour la détermination des valeurs de ce paramètre physico-chimique  $P_i$ .

#### 4.4. CONCLUSION

Je termine ce mémoire en espérant que ce projet de recherche est le début d'une longue lignée de recherches fondées sur la méthode de modélisation dynamique à base biologique!

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] E.F. ADOLPH, Quantitative Relations in the Physiological Constitution of Mammals, *Science*, vol.109, p.579-585, 1949.
- [2] F.Y. BOIS, T.J. WOODRUFF ET R.C SPEAR, Comparison of Three Physiologically Based Pharmacokinetic Models Of Benzene Disposition, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol.110, p.79-88, 1991.
- [3] G. CARRIER, R. BRUNET, M. CAZA ET M. BOUCHARD, A Toxicokinetic Model for Prediction the Tissu Distribution and Elimination of Organic and Inorganic Mercury Following Exposure to Methyl Mercury in Animals and Humans, 1) Development and Validation of the Model Using Experimental Data in Rats, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol.171, p.38-49, 2001.
- [4] G. CARRIER, M. BOUCHARD, R. BRUNET ET M. CAZA, A Toxicokinetic Model for Prediction the Tissu Distribution and Elimination of Organic and Inorganic Mercury Following Exposure to Methyl Mercury in Animals and Humans, 2) Application and Validation of the Model in Humans, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol.171, p.50-60,2001.
- [5] G. CARRIER ET R. BRUNET, A Toxicokinetic Model To Assess the Risk of Azinphosmethyl Exposure in Humans through Measures of Urinary Elimination of Alkylphosphates, *Toxicological sciences*, vol. 47, p.23-32, 1999.
- [6] G. CARRIER, R. BRUNET ET J. BRODEUR, Modeling of the Toxicokinetics of Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans in Mammalians, Including Humains,1)Nonlinear Distribution of PCDD/PCDF Body Burden between Liver and Adipose Tissues, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 131, p.253-266, 1995.

- [7] G. CARRIER, R. BRUNET ET J. BRODEUR, Modeling of the Toxicokinetics of Polychlorinated Dibenzop-dioxins and Dibenzofurans in Mammalians, Including Humans, Kinetics of Absorption and Disposition of PCDDs/PCDFs, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 131, p.267-276, 1995.
- [8] F.F FARRIS, R.L DEDRICK, P.V. ALLEN ET C. SMITH, Physiological Model for the Pharmacokinetics of Methyl Mercury in the Growing Rat, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 119, p.74-90, 1993.
- [9] J.M. GALLO, F.C. LAM ET D.G. PERRIER, Pharmacometrics: Area Method for Estimation of Partition Coefficients for Physiological Pharmacokinetics Models, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol.15, p.271-280, 1987.
- [10] L.E GERLOWSKI ET R.K JAIN, Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Principles and Applications, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol.72, p.1103-1126,1983.
- [11] K. KRISHNAN ET M.E. ANDERSEN, Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Toxicology, *Principles and Methods of Toxicology*, chapitre 5, p.149-188, 1994.
- [12] K. KRISHNAN, M.L GARGAS, T.R FENNELL ET M.E. ANDERSEN, A Physiologically Based Description of Ethylene Oxide Dosimetry in the Rat, *Toxicology and Industrial Health*, vol.8, p.121-140, 1992.
- [13] G. LAM, M-L CHEN ET W.L. CHIOU, Determination of Tissue to Blood Partition in Physiologically-Based Pharmacokinetic Studies, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol.71, p.454-456, 1982.
- [14] J.H. LIN, Y. SUGIYAMA, S. AWAZU ET M. HANANO, *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation of the tissue-to-blood Partition for Physiological Pharmacokinetic Models, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol.10, p.637-647, 1982.
- [15] W.W MAPLESON An Electric Analogue for Uptake and Exchange of Inert Gases and other Agents, *Journal Applied Physiological*, vol.18, p.197-204,1963.
- [16] J.C. RAMSEY ET M.E ANDERSEN, A Physiologically Based Description of the Inhalation Pharmacokinetics of Styrene in Rats and Humans

- [17] D.E. RICKERT, T.S. BAKER, J.S. BUS, C.S. BARROW ET R.D. IRONS, Benzene Disposition in the Rat after Exposure by Inhalation, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol.49, p.417-423, 1979.
- [18] S.I. RUBINOW Introduction to mathematical biology, *John Wiley and Sons, Inc*, chapitre 2, 1975.
- [19] P.J. SABOURIN, B.T. CHEN, G. LUCIER, L.S. BIRNBAUM, E. FISHER ET R.F. HENDERSON, Effect of Dose on the Absorption and Excretion of [<sup>14</sup>C]Benzene Administered Orally or by Inhalation in Rats and Mice, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol.87, p.325-336, 1987.
- [20] L.A. SEGEL ET M. SLEMROD, The Quasi-Steady State Approximation: a Case Study in Perturbation, *SIAM Review*, vol.31, p.446-476, 1989.
- [21] T.J. WOODRUFF, F.Y. BOIS, D. AUSLANDER ET R.C. SPEAR, Structure and Parameterization of Pharmacokinetic Models: Their Impact on Model Predictions, *Risk Analysis*, vol.12, p.189-201, 1991.