

Université de Montréal

Modélisation toxicocinétique du mercure

par

Mylène Caza

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

Orientation mathématiques appliquées

mars 2000



31 0000-11 000

QA

3

V54

2000

n. 020

Université de Montréal

Université Concordia de Montréal

Stylène Cassa

Université de Montréal

Université Concordia de Montréal

Université Concordia de Montréal

1990



Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

Modélisation toxicocinétique du mercure

présenté par

Mylène Caza

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Christiane Rousseau

(président-rapporteur)

Robert Brunet

(directeur de recherche)

Gaétan Carrier

(co-directeur)

Michel Grundland

(membre du jury)

Mémoire accepté le :

La date d'acceptation

SOMMAIRE

Ce travail de recherche vise à étudier la cinétique du mercure. L'objectif est donc de développer un modèle mathématique à base physiologique de la toxicocinétique (du mercure organique et inorganique) chez le rat. Dans le cadre de ce mémoire, seulement la cinétique chez le rat sera discutée. Toutefois des applications futures chez l'humain seront développées à partir du modèle discuté dans ce texte.

Le modèle repose essentiellement sur un système d'équations différentielles ordinaires permettant de modéliser les variations des charges et des concentrations en mercure dans chacun des organes en fonction du temps en réponse à divers scénarii d'exposition (unique, chronique répétée ou aléatoire). Avec la connaissance de la relation "concentration sanguine ou concentration aux tissus cibles et effets toxiques", la connaissance de la cinétique de substances toxiques chez les mammifères est un outil essentiel à l'étude du risque pour leur santé.

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je voudrais remercier sincèrement mes deux directeurs Robert Brunet et Gaétan Carrier pour leurs précieux conseils, pour leur grande disponibilité ainsi que pour leurs nombreux encouragements. Je voudrais aussi exprimer mes remerciements à mes directeurs pour leur soutien financier tout au long de mon projet de recherche. Cette aide m'a permis de m'impliquer à temps complet à la réalisation de ma maîtrise.

Je voudrais remercier Michèle Bouchard, collègue de recherche, pour son aide et ses nombreuses explications physiologiques et chimiques.

Merci aussi au département de mathématiques et de statistique qui m'a permis d'utiliser ses locaux et ses ordinateurs dans la réalisation de ce travail de recherche.

Enfin, je voudrais témoigner mon extrême gratitude envers les membres de ma famille et mes amis pour leur support moral. Sans leurs encouragements, la réalisation de ce travail aurait été beaucoup plus difficile. Un merci spécial à mon conjoint Sylvain Perron ainsi qu'à mon père Robert Caza pour avoir bien voulu agir à titre de lecteurs informels de ce texte.

Table des matières

Sommaire	iii
Remerciements	iv
Table des figures	viii
Liste des tableaux	xii
Chapitre 1. Introduction	1
1.1. Données expérimentales sur la cinétique du mercure chez les mammifères	2
1.2. Modélisation cinétique	3
1.3. Présentation des autres chapitres	5
Chapitre 2. Méthodes	6
2.1. Mercure Organique (o-Hg)	10
2.1.1. Définition des symboles	10
2.1.2. Système d'équations différentielles pour le mercure organique...	11
2.1.3. Représentation matricielle	13
2.1.4. Subdivision du système selon les échelles de temps	14
2.1.5. Système de processus lents	15
2.1.5.1. Résolution de la partie couplée	18
2.1.5.2. Résolution du système 3 (suite)	22

2.1.5.3.	Vérification de la cohérence du système en vérifiant la constante k_{acc}	25
2.1.5.4.	Détermination des constantes de transfert k_{QH} et k_{HQ}	27
2.1.6.	Système de processus rapides.....	28
2.1.6.1.	$QSSA$	29
2.1.6.2.	Applications du $QSSA$	31
2.2.	Mercure inorganique (i-Hg).....	36
2.2.1.	Définition des symboles.....	38
2.2.2.	Données expérimentales.....	39
2.2.3.	Système d'équations différentielles.....	41
2.2.4.	Formes analytiques de chacun des compartiments.....	43
2.2.4.1.	Compartiment "reste".....	43
2.2.4.2.	Forme analytique de la charge en i-Hg dans le sang.....	44
2.2.4.3.	La charge en i-Hg dans le rein.....	44
2.2.4.4.	La charge en i-Hg dans le sang.....	46
2.2.4.5.	La charge en i-Hg dans les cheveux.....	47
2.2.4.6.	La charge en i-Hg dans le cerveau.....	49
2.2.4.7.	La charge en i-Hg dans le foie.....	49
2.2.4.8.	La charge en i-Hg dans les fèces.....	50
2.2.4.9.	La charge en i-Hg dans l'urine.....	51
2.2.4.10.	Calculs algébriques pour trouver certaines constantes de transfert.....	53
2.2.5.	Test de cohérence.....	54
2.2.5.1.	Premier test de cohérence.....	54
2.2.5.2.	Deuxième test de cohérence.....	55
2.2.5.3.	Troisième test de cohérence.....	55

2.2.6. Détermination finale des constantes de transfert.....	55
Chapitre 3. Résultats numériques	57
3.1. Résultats pour le mercure organique (o-Hg).....	59
3.2. Résultats pour le mercure inorganique (i-Hg).....	61
3.3. Retour aux valeurs non-transformées de Farris	64
3.4. Comparaison entre les “fits” et les résultats numériques.....	65
3.5. Discussion des résultats numériques.....	65
Chapitre 4. Scénarii.....	67
4.1. Exposition chronique	67
4.1.1. Valeurs stationnaires.....	69
4.2. Exposition à intervalles réguliers	70
4.2.1. Résultats graphiques.....	71
Chapitre 5. Discussion	74
5.1. Résumé des méthodes et discussion des résultats	74
5.2. Points forts et limites du modèle.....	76
5.3. Possibilités d’améliorations du modèle développé	77
5.4. Conclusion.....	77
Bibliographie	78

Table des figures

1.2.1 Exemple de modélisation compartimentale	4
2.1.1 Représentation du système avant simplification	13
2.1.2 Représentation des processus lents	16
2.1.3 Charge du sang ($B^o(t)$) en o-Hg et son estimation.....	20
2.1.4 Charge des cheveux ($H^o(t)$) en o-Hg et son estimation	21
2.1.5 Charge corporelle totale ($Q^o(t)$) en o-Hg et son estimation	21
2.1.6 La charge de l'urine ($U^o(t)$) en o-Hg et son estimation	23
2.1.7 Charge des fèces ($F^o(t)$) en o-Hg et son estimation	24
2.1.8 Charge totale en mercure inorganique et son estimation.....	24
2.1.9 Représentation des processus rapides.....	30
2.1.10 Validité de l'hypothèse de partition constante entre le sang et le compartiment "reste" : $R^o(t)$ est un multiple de $B^o(t)$	34
2.1.11 Validité de l'hypothèse de partition constante entre le sang et le rein : $K^o(t)$ est un multiple de $B^o(t)$	34
2.1.12 Validité de l'hypothèse de partition constante entre le sang et le cerveau : $C^o(t)$ est un multiple de $B^o(t)$	35
2.2.1 Représentation de la répartition du mercure inorganique	37
2.2.2 La charge du rein ($K^i(t)$) en i-Hg et son estimation	46
2.2.3 La charge du sang ($B^i(t)$) en i-Hg et son estimation.....	47

2.2.4	La charge des cheveux ($H^i(t)$) en i-Hg et son estimation	48
2.2.5	La charge du cerveau ($C^i(t)$) en i-Hg et son estimation.....	49
2.2.6	La charge du foie ($L^i(t)$) en i-Hg et son estimation.....	50
2.2.7	La charge cummulative dans les fèces ($F^i(t)$) en i-Hg et son estimation	51
2.2.8	La charge cummulative de l'urine ($U^i(t)$) en i-Hg et son estimation...	52
3.1.1	Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour le sang ($B^o(t)$)	59
3.1.2	Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour les cheveux ($H^o(t)$)	59
3.1.3	Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour l'urine ($U^o(t)$)	60
3.1.4	Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour les fèces ($F^o(t)$)	60
3.2.1	Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour le sang ($B^i(t)$)	61
3.2.2	Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour le foie ($L^i(t)$)	61
3.2.3	Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour le rein ($K^i(t)$)	62
3.2.4	Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour les cheveux ($H^i(t)$)	62

3.2.5	Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour les fèces ($F^i(t)$).....	62
3.2.6	Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour l'urine ($U^i(t)$)	63
3.2.7	Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour le cerveau ($C^i(t)$).....	63
3.3.1	Comparaisons entre les données expérimentales non-transformées de Farris pour le rein (en % de la charge par gramme de l'organe étudié) et les résultats numériques du système d'équations différentielles	64
3.4.1	Comparaison entre le "fit" en mercure organique dans les fèces ($F^o(t)$) et les résultats numériques.....	65
3.4.2	Comparaison entre le "fit" en mercure inorganique dans les fèces ($F^i(t)$) et les résultats numériques de la solution du système 11 X 11	66
4.1.1	L'évolution des charges en mercure organique et inorganique dans le sang, les cheveux, et le rein suite à une exposition chronique au o-Hg.	68
4.1.2	L'évolution des charges en mercure inorganique dans le sang, le cerveau et le foie suite à une exposition chronique au o-Hg	69
4.2.1	L'évolution de la charge sanguine en mercure organique suite à une exposition aux 10 jours au o-Hg (en multiple de la dose sporadique)..	71
4.2.2	L'évolution de la charge sanguine en mercure inorganique suite à une exposition aux 10 jours au o-Hg (en multiple de la dose sporadique)..	72

4.2.3 L'évolution de la charge sanguine en mercure organique suite à deux doses espacées de 40 jours (en multiple de la dose sporadique)	73
--	----

Liste des tableaux

2.0.1	Valeurs expérimentales transformées (Farris): pourcentage de la dose administrée présente dans chaque organe sous forme de mercure organique.....	9
2.1.1	Valeurs des paramètres pour $B^o(t)$ et $H^o(t)$	19
2.1.2	Valeurs des paramètres $k_{QF}^*K, k_{QU}^*K, k_{QI}^*K$	23
2.1.3	Valeurs des paramètres pour o-Hg.....	25
2.1.4	Valeurs de tous les paramètres retenues pour o-Hg.....	29
2.1.5	Valeurs des constantes de partition.....	33
2.2.1	Valeurs expérimentales transformées (Farris), charge de chaque organe en i-Hg exprimée en % de la dose en o-Hg reçue initialement.....	40
2.2.2	Valeurs des paramètres obtenues par "fits" avec l'aide de SPSS.....	52
2.2.3	Valeurs finales des constantes de transfert qui seront utilisées dans le système d'équations différentielles.....	56
4.1.1	Valeurs des points stationnaires suite à une exposition chronique au o-Hg après 800 jours d'exposition (en multiple de la dose quotidienne)	70

Chapitre 1

INTRODUCTION

Le mercure (Hg) est un métal lourd omniprésent dans notre environnement. On peut le retrouver sous trois formes : organique (o-Hg), inorganique (i-Hg) et métallique. Ces trois formes sont potentiellement toxiques pour l'humain, quoique à des degrés divers selon la forme du mercure. Le mercure métallique ne sera pas discuté dans ce texte, sachons seulement que c'est le mercure utilisé dans les thermomètres, les branchements électriques et les batteries. Certains micro-organismes (bactéries, champignons, phytoplanctons) ainsi que certains processus naturels peuvent transformer le mercure dans l'environnement d'une forme à l'autre. Par exemple, le méthyle mercure (principale forme du mercure organique) est formé dans certains poissons et mammifères marins, et la concentration dans ces poissons peut atteindre plusieurs fois la concentration de l'eau environnante.

Les intoxications sévères au méthyle mercure survenues au Japon en 1956 (maladie de Minamata voir [16]) et en Iraq en 1971 (voir [1] et [2]) nous ont beaucoup appris sur son potentiel neurotoxique, néphrotoxique et foetotoxique. Aujourd'hui, tous les humains sont exposés et absorbent du mercure à divers degrés sous ces formes. La population est principalement exposée au o-Hg par l'intermédiaire de la nourriture (principalement par le poisson) et au i-Hg par des vapeurs s'échappant d'amalgames dentaires. Les groupes les plus à risques sont les femmes enceintes, les enfants, les dentistes ainsi que les personnes ayant

une diète élevée en poissons captés dans des cours d'eau hautement contaminés. Toutefois, les expositions sévères sont peu probables, sauf accident, maintenant que le gouvernement a émis une réglementation dans ce dossier.

Par ailleurs, la relation dose-réponse pour de faibles doses de Hg est encore mal connue et plusieurs spécialistes soupçonnent la présence d'effets neurotoxiques à des niveaux proches de ceux auxquels la population est exposée dans l'environnement. L'objectif de ce mémoire est donc d'approfondir les connaissances sur le mercure, en particulier sur sa cinétique, à l'aide de modèles mathématiques. Le modèle développé tentera donc de répondre au besoin de prédiction de la concentration de mercure dans les organes où il peut causer des dommages (cerveau, rein, foie).

1.1. DONNÉES EXPÉRIMENTALES SUR LA CINÉTIQUE DU MERCURE CHEZ LES MAMMIFÈRES

L'étude de la cinétique d'une substance toxique chez les mammifères vise à comprendre son absorption par les diverses voies d'entrée dans l'organisme (orale, respiratoire et intra-veineuse), ainsi que sa distribution dans les tissus et organes et son élimination en fonction du temps.

Dans le cadre de ce projet de recherche, plusieurs textes ont été lus et étudiés. Entre autres, *Sunberg* [13] qui a étudié la cinétique du mercure organique et inorganique chez les souris, *Warfvinge* [17] qui a étudié la distribution de vapeur de mercure dans le cerveau des rats, *Smith* [12] qui a étudié la cinétique du méthyle mercure chez l'humain, et *Kershaw* [7] qui a étudié la relation entre la dose administrée et le niveau de méthyle mercure dans le sang humain. La compréhension des effets et de la cinétique du mercure, a été plus facile grâce à ces lectures.

Mais l'article principal sur lequel ce travail est basé, est l'article de Farris et al (1990) [6] car ses données expérimentales étaient plus complètes et détaillées que celles des autres auteurs. Lors de son expérimentation, Farris et son équipe ont utilisé 48 rats mâles *Sprague-Dawley*, âgés entre 70 et 90 jours. Ils leur ont donné une seule dose orale de méthyle mercure marqué radioactivement (Hg^{203}). Par la suite, ils ont suivi la présence du mercure dans chacun des organes cibles en euthanasiant 3 animaux à des temps précis. Aux jours 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91 et 98, des rats ont été sacrifiés pour être en mesure de simuler l'évolution du mercure en fonction du temps. Chacun des organes (coeur, foie...), ont été lavés, pesés et analysés. Un spectromètre ainsi qu'un compteur gamma ont servi à mesurer la radioactivité présente dans les organes et les excréments. Toutefois en mesurant la radioactivité présente, on ne peut pas établir la proportion de mercure organique et de mercure inorganique, puisque les différentes liaisons avec le mercure ne peuvent pas être distinguées par un compteur gamma. Pour faire cette distinction (organique vs inorganique) Farris a donc utilisé un procédé chimique pour rechercher les liaisons chimiques (par exemple, liens entre méthyle et mercure). Ainsi, des données complètes ont pu être dégagées. Ces données ont permis de développer le modèle décrit dans ce mémoire.

Ces données sont présentées dans le tableau 2.0.1 pour le mercure organique, et dans le tableau 2.2.1 pour le mercure inorganique, et seront discutées dans leur section respective.

1.2. MODÉLISATION CINÉTIQUE

Une approche compartimentale a été utilisée pour le développement du modèle présenté. Cette méthode a été développée et utilisée par *Carrier et Brunet*

pour l'azinhosphométhyle (voir [3]) ainsi que pour les dioxines et furannes (voir [4] et [5]) afin de modéliser la cinétique de ces polluants chez l'humain. Dans cette approche, on nomme compartiment, un organe ou un groupe d'organes ayant un rôle important dans la dynamique du système. Il est possible, si des critères sont respectés, de regrouper plusieurs organes en un seul compartiment pour simplifier le modèle, il en sera question dans une section ultérieure (voir section 2.1.4). Un compartiment peut aussi représenter l'excrétion (urine ou fèces par exemple). Une flèche reliant deux compartiments représente la présence d'un échange entre ces deux compartiments (voir graphique 1.2.1). À ces flèches sont associés des constantes de transfert d'un compartiment à l'autre, les échanges sont supposés proportionnels aux charges instantanées dans chaque compartiment. Le défi principal consiste à estimer la valeur de ces constantes de transfert en partant d'un modèle plausible biologiquement sur les processus d'échanges entre compartiments d'une part, et les données expérimentales d'autre part.

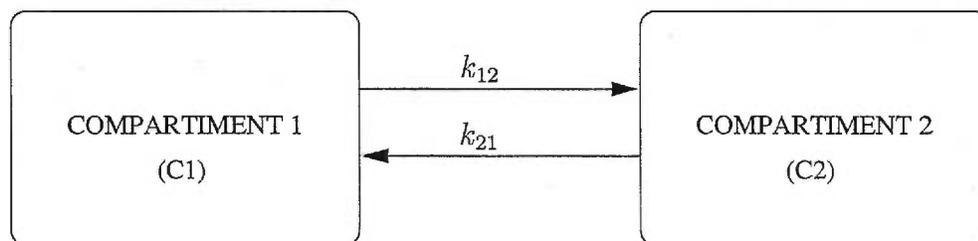


FIG. 1.2.1. Exemple de modélisation compartimentale

Si on regarde l'exemple avec seulement deux compartiments, les équations différentielles correspondantes seraient :

$$\frac{dC1(t)}{dt} = k_{21} \cdot C2(t) - k_{12} \cdot C1(t)$$

$$\frac{dC2(t)}{dt} = k_{12} \cdot C1(t) - k_{21} \cdot C2(t)$$

C'est ainsi que les équations différentielles peuvent modéliser les variations de charge dans un compartiment. Le système présenté au chapitre 2, contient plusieurs compartiments, mais le principe d'échanges représenté par un système d'équations différentielles est le même.

1.3. PRÉSENTATION DES AUTRES CHAPITRES

Le chapitre 2 est le plus important, il expose toutes les méthodes utilisées pour déterminer les "fits" et les constantes de transfert, tant pour la modélisation de la cinétique du mercure organique que pour le mercure inorganique. Le chapitre 3 présente les résultats graphiques de la résolution numérique du système d'équations différentielles développé, en les comparant avec les points expérimentaux de Farris [6]. Le chapitre 4 étudie différents scénarii d'exposition au mercure organique (aiguë, chronique et ponctuelle). Le chapitre 5 présente une discussion récapitulative et critique de cette recherche.

Chapitre 2

MÉTHODES

Lorsqu'un mammifère est exposé au mercure organique (o-Hg), cette forme de mercure est biotransformée, principalement au niveau du foie, en mercure inorganique (i-Hg) par un processus de déméthylation. Cette forme de mercure (i-Hg) est plus facilement éliminée hors de l'organisme. La modélisation de la cinétique du mercure est simplifiée par une séparation en deux parties : organique (o-Hg) et inorganique (i-Hg). Cette dissociation est possible car la déméthylation (o-Hg \rightarrow i-Hg) est un processus irréversible qui s'effectue dans le corps du rat. Grâce aux données expérimentales sur les rats, il est possible de travailler, dans un premier temps, sur le mercure organique et, dans un second temps, sur le mercure inorganique. Dans le but de modéliser la cinétique du méthyle mercure dans l'organisme du rat, le corps du rat a été compartimenté selon les données expérimentales extraites de l'expérience scientifique de Farris (voir [6]). L'évolution dans le temps de chacun de ces compartiments a été représentée à l'aide d'un système d'équations différentielles. Un compartiment est un organe (ou un groupe d'organes ou un cumulatif d'excrétion), qui joue un rôle spécifique dans la cinétique du mercure, par exemple, le sang, l'urine... L'objectif est de concevoir un modèle représentatif de la réalité afin d'être en mesure, par la suite, de prévoir la concentration dans les organes cibles en fonction de la dose administrée.

Dans les premiers modèles, il faut considérer que la dose est administrée par voie intra-veineuse (i.v.) et absorbée d'un coup à 100%. Cette hypothèse simplifie la résolution des équations qui deviennent alors homogènes. Cela a aidé à la détermination empirique des paramètres libres du système. Il devient ensuite possible de traiter des situations où l'apport de mercure est régulier ou variable dans le temps (voir chapitre 4).

Tout le développement du modèle repose sur les données de l'expérience de Farris [6], où une dose intra-veineuse (i.v.) est donnée à un ensemble de rats d'une même espèce, de même âge et de même sexe. Un certain nombre est sacrifié à intervalles appropriés (1 à 98 jours) et leurs organes et excréments analysés.

Le tableau 2.0.1 présente les données expérimentales transformées à partir des données obtenues par Farris ([6]). Les données ont été converties puisqu'elles étaient calculées par Farris en terme de concentration (% de dose administrée par gramme pour chaque organe). Il est, en effet, généralement plus utile d'identifier, en pourcentage de la dose administrée, la charge qui se retrouve dans le compartiment visé, puisqu'en travaillant avec les charges, le bilan de toutes les charges est facile à suivre et la conservation du mercure peut être assurée. La charge en mercure de chaque organe au moment du sacrifice du rat, est égale à son poids multiplié par la concentration mesurée en mercure. Pour faire cette conversion, une formule approximative, proposée dans le texte de Farris([6]), d'évolution du poids de chacun des compartiments en fonction du temps a été utilisée :

$$V_t = V_0 + [V_f - V_0][1 - e^{-c \cdot t}] \quad (2.0.1)$$

où V_0 et V_t représente respectivement le poids initial et le poids au temps t . V_f représente le poids de l'organe au temps "infini", c'est-à-dire le poids maximal de l'organe. La constante c est la constante du rythme de croissance de l'organe. Cette constante est aussi donnée pour chacun des compartiments dans le travail

de Farris. À chaque temps disponible, des bilans sont faits, c'est-à-dire que le total des charges a été calculé. Évidemment, il faut que le total des charges et des excréments donne 100%. Le compartiment "reste", noté $R(t)$, désigne l'ensemble des charges dans des organes pour lesquels des données ne sont pas disponibles : muscles, ossature...

Dans le présent chapitre, l'objectif est de déterminer les constantes du modèle à partir des données expérimentales. Pour ce faire, différentes techniques mathématiques et approximations sont utilisées pour découpler certains compartiments clés du système. Les paramètres libres de ces sous-systèmes sont estimés par des techniques de "fittage" des données expérimentales. Par contre, dans le chapitre 3, une fois ces constantes estimées, il est possible de faire "rouler" le système d'équations différentielles dans son ensemble pour obtenir des prédictions. Il y aura donc comparaison entre les points expérimentaux et les résultats prédits par le système complet d'équations différentielles. Évidemment, les résultats devraient être assez proches des "fits" individuels si le modèle est bon et si les approximations faites pour découpler étaient justifiées (voir discussion). Le chapitre 3, permettra donc la validation du modèle développé dans le chapitre 2.

Jours	Urine	Fèces	Cheveux	Peau	Foie	Sang	Rein	Cerveau	Reste
1	0.25	3.0	0.50	6.88	2.55	44.26	5.51	0.09	31.69
3	0.75	5.5	0.61	6.05	3.02	28.88	3.04	0.14	37.88
7	1.35	8.0	6.08	4.23	2.40	20.52	2.34	0.13	31.42
14	1.9	9.5	9.19	2.84	1.10	11.58	1.36	0.09	22.56
21	2.4	10.5	11.62	1.82	0.99	8.59	0.95	0.07	13.12
28	2.8	12.0	11.93	1.15	0.55	5.67	0.74	0.04	9.11
35	3.05	13.0	12.05	0.87	0.38	4.29	0.56	0.03	6.11
42	3.15	13.5	12.06	0.63	0.29	2.78	0.47	0.02	5.28
49	3.25	13.8	11.92	0.51	0.20	1.86	0.26	0.016	4.14
56	3.4	13.9	11.69	0.3	0.13	1.12	0.19	0.0099	4.18
63	3.45	14.0	11.35	0.27	0.09	1.05	0.15	0.0075	3.72
70	3.5	14.5	11.66	0.2	0.08	0.74	0.096	0.0048	2.72
77	3.55	14.6	11.21	0.16	0.0645	0.625	0.088	0.0042	1.99
84	3.6	14.7	10.68	0.15	0.0494	0.539	0.077	0.0032	2.71
91	3.65	14.8	11.26	0.12	0.0514	0.4818	0.0665	0.0030	1.63
98	3.7	15.0	11.83	0.11	0.0361	0.325	0.0450	0.0022	0.51

TAB. 2.0.1. Valeurs expérimentales transformées (Farris): pourcentage de la dose administrée présente dans chaque organe sous forme de mercure organique

2.1. MERCURE ORGANIQUE (O-HG)

2.1.1. Définition des symboles

Avant de décrire les systèmes développés, il incombe de définir clairement tous les symboles utilisés pour les diverses variables d'état. Il est important de retenir que l'exposant "o" ou "i" spécifie si la charge décrite est en mercure organique (o-Hg) ou en mercure inorganique (i-Hg) (voir section 2.2). Les lettres choisies le sont en fonction du vocabulaire anglais pour désigner les tissus et organes du corps.

- $H^o(t)^*$: Charge dans les cheveux en mercure organique (o-Hg) en fonction du temps.
- $R^o(t)^*$: Charge en mercure organique (o-Hg) dans le reste des organes ou tissus non-spécifiés dans le modèle, en fonction du temps.
- $C^o(t)^*$: Charge en o-Hg dans le cerveau en fonction du temps.
- $K^o(t)^*$: Charge en o-Hg dans le rein en fonction du temps.
- $B^o(t)^*$: Charge en o-Hg dans le sang en fonction du temps.
- $F^o(t)^*$: Charge cumulative en o-Hg dans les fèces en fonction du temps.
- $U^o(t)^*$: Charge cumulative en o-Hg dans l'urine en fonction du temps.
- $I(t)$: Charge cumulative totale en i-Hg dans le corps et dans le groupe excréation en fonction du temps.
- $L^o(t)^*$: Charge en o-Hg dans le foie en fonction du temps.
- $V^o(t)$: Charge en o-Hg dans la veine-porte en fonction du temps.
- $G^o(t)$: Charge en o-Hg dans le tube gastro-intestinal en fonction du temps.
- $D^o(t)$: Charge en o-Hg dans le système digestif en fonction du temps.
- $Q^o(t)^*$: Charge totale en o-Hg dans le corps, à l'exclusion des cheveux, en fonction du temps.

* Ces symboles peuvent être aussi indicés pour la charge en inorganique (voir section 2.2).

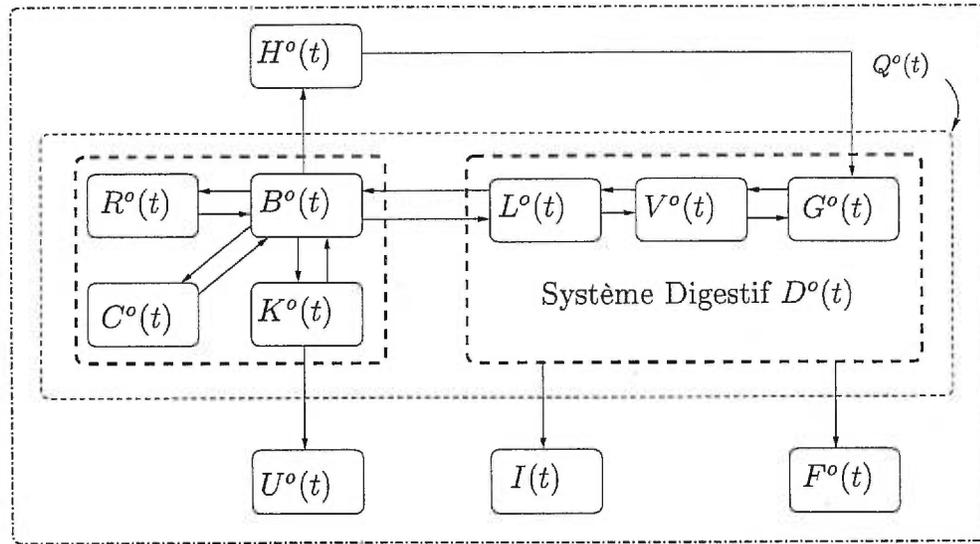
Les constantes de transfert qui représentent le taux de transfert (en jours^{-1}) d'un compartiment à l'autre sont notées "petit k". Pour les distinguer les unes des autres, un ou deux indices y sont annexés. Le premier indice représente le compartiment duquel commence le transfert, tandis que le deuxième indice, indique vers quel compartiment il se dirige. Par exemple, k_{BU} représente la constante de transfert qui s'effectue du sang (B) vers l'urine (U). Si la constante ne contient qu'un seul indice, il indique la somme des constantes de transfert du compartiment duquel commence le transfert. Par exemple, k_B représente la somme des constantes qui sortent du sang (B): $k_B = k_{BU} + k_{BC} + k_{BK} + \dots$. Les constantes ne sont pas indicées "o" ou "i" pour alléger la notation. Toutefois dans la section présente, elles représentent les constantes de transfert de mercure organique et dans la section 2.2 elles représentent les constantes de transfert de mercure inorganique.

2.1.2. Système d'équations différentielles pour le mercure organique

Le modèle, avant simplification, est décrit dans cette section (voir système 1 et la figure 2.1.1). La figure 2.1.1 résume les relations entre les différents compartiments. Chaque flèche représente l'échange qui s'effectue entre les deux compartiments concernés. Chaque équation du système 1 décrit l'évolution temporelle de la charge d'un compartiment en relation avec les charges des compartiments avec lesquels il y a échanges. Par exemple, la deuxième équation représente la variation de la charge en mercure organique (o-Hg) dans les cheveux en fonction

du temps (la charge dans les cheveux est un biomarqueur important de l'intoxication au mercure). Cette variation dépend de ce qui entre dans les cheveux en contact avec la charge sanguine $k_{BH} \cdot B^o(t)$, moins ce qui sort des cheveux par réabsorption $k_{HD} \cdot H^o(t)$, car les rats ingèrent beaucoup de leurs poils durant leur toilette. La première équation est un peu plus longue puisque le sang est en contact avec plusieurs organes. Cette première équation représente la variation de la charge en mercure organique (o-Hg) dans le sang en fonction du temps. Cette variation dépend de ce qui entre dans le sang par contact avec les organes, $k_{RB} \cdot R^o(t) + k_{KB} \cdot K^o(t) + k_{DB} \cdot D^o(t) + k_{HB} \cdot H^o(t) + k_{CB} \cdot C^o(t)$, moins ce qui sort du sang, $-k_B \cdot B^o(t)$. Les autres équations peuvent être interprétées similairement.

$$\begin{aligned}
\frac{dB^o(t)}{dt} &= k_{RB} \cdot R^o(t) + k_{KB} \cdot K^o(t) + k_{DB} \cdot D^o(t) + k_{CB} \cdot C^o(t) - k_B \cdot B^o(t) \\
\frac{dH^o(t)}{dt} &= k_{BH} \cdot B^o(t) - k_{HD} \cdot H^o(t) \\
\frac{dR^o(t)}{dt} &= k_{BR} \cdot B^o(t) - k_{RB} \cdot R^o(t) \\
\frac{dK^o(t)}{dt} &= k_{BK} \cdot B^o(t) - (k_{KU} + k_{KB}) \cdot K^o(t) \\
\frac{dU^o(t)}{dt} &= k_{KU} \cdot K^o(t) \\
\frac{dD^o(t)}{dt} &= k_{BD} \cdot B^o(t) + k_{HD} \cdot H^o(t) - (k_{DB} + k_{DI} + k_{DF}) \cdot D^o(t) \\
\frac{dI(t)}{dt} &= k_{DI} \cdot D^o(t) \\
\frac{dF^o(t)}{dt} &= k_{DF} \cdot D^o(t) \\
\frac{dC^o(t)}{dt} &= k_{BC} \cdot B^o(t) - k_{CB} \cdot C^o(t)
\end{aligned}
\tag{Système 1}$$



Légende: Lent
 ----- Intermédiaire
 - - - - - Rapide

FIG. 2.1.1. Représentation du système avant simplification

2.1.3. Représentation matricielle

Représentons les équations du mercure organique sous une forme équivalente mais plus visuelle: la forme matricielle;

$$\begin{pmatrix} \frac{dB^{\circ}(t)}{dt} \\ \frac{dH^{\circ}(t)}{dt} \\ \frac{dR^{\circ}(t)}{dt} \\ \frac{dK^{\circ}(t)}{dt} \\ \frac{dU^{\circ}(t)}{dt} \\ \frac{dD^{\circ}(t)}{dt} \\ \frac{dI(t)}{dt} \\ \frac{dF^{\circ}(t)}{dt} \\ \frac{dC^{\circ}(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_B & 0 & k_{RB} & k_{KB} & 0 & k_{DB} & 0 & 0 & k_{CB} \\ k_{BH} & -k_{HD} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{BR} & 0 & -k_{RB} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{BK} & 0 & 0 & -k_K & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_{KU} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{BD} & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_D & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{DI} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{DF} & 0 & 0 & 0 \\ k_{BC} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_{CB} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} B^{\circ}(t) \\ H^{\circ}(t) \\ R^{\circ}(t) \\ K^{\circ}(t) \\ U^{\circ}(t) \\ D^{\circ}(t) \\ I(t) \\ F^{\circ}(t) \\ C^{\circ}(t) \end{pmatrix}$$

où

$$\begin{aligned}
 \kappa_D &= \kappa_{DB} + \kappa_{DI} + \kappa_{DF} \\
 \kappa_B &= \kappa_{BR} + \kappa_{BK} + \kappa_{BH} + \kappa_{BD} + \kappa_{BC} \\
 \kappa_K &= \kappa_{KU} + \kappa_{KB}
 \end{aligned}
 \tag{2.1.1}$$

2.1.4. Subdivision du système selon les échelles de temps

Le système 1 comporte trop de paramètres libres pour la quantité de données disponibles expérimentalement, il serait impossible d'estimer directement les nombreuses constantes de transfert qui forment la matrice éparse du système. Pour y arriver, il a fallu simplifier le modèle en misant sur les trois niveaux de vitesse des processus. Pour déterminer dans quel niveau se situe l'échange entre deux compartiments, il faut tenir compte du fonctionnement des organes et du type d'échanges. Le premier niveau est le plus rapide, c'est-à-dire que les échanges sont presque instantanés (minutes). À cette vitesse, se font les échanges entre le sang et le reste de la carcasse, entre le sang et le cerveau, ainsi que les échanges entre le sang et le rein (voir section 2.1.6). De même les échanges entre le foie, le tube gastro-intestinal et le sang de la veine porte se font très rapidement à l'intérieur du système digestif. Ces regroupements entre compartiments avec échanges rapides sont indiqués dans la figure 2.1.1. par les boîtes en gros pointillés. Le second niveau comprend les processus qui s'effectuent en quelques heures, c'est le cas des échanges entre le système digestif et le sang. Ils sont regroupés par la boîte en petits pointillés. Le dernier niveau est le plus lent, c'est l'échange entre la charge corporelle totale en o-Hg, $Q^o(t)$, et les transferts aux fèces, à l'urine, aux cheveux et à la charge en i-Hg par déméthylation. On parle d'une demie-vie de l'ordre de quelques jours pour la vitesse de ces derniers processus. Ce dernier

niveau est particulièrement intéressant, puisque les données expérimentales accessibles (de Farris) ont une évolution à l'échelle de quelques jours (0 à 98 jours). La section suivante sera donc consacrée à l'étude de ce dernier niveau.

2.1.5. Système de processus lents

En identifiant les processus relativement lents, on peut simplifier l'étude en déterminant dans un premier temps, les taux de transfert entre les compartiments impliqués. Parce que les échanges entre les compartiments internes sont beaucoup plus rapides que ceux de leur ensemble, avec les compartiments externes (fèces, urine, cheveux) et le processus global de déméthylation, on peut regrouper toute la charge corporelle (o-Hg) en un seul compartiment $Q^o(t)$ qui contient le système digestif, le sang, le cerveau, le rein et le reste des organes ou tissus non-spécifiés (voir figure 2.1.2.). Le système d'équations différentielles simplifié décrivant ces processus lents s'écrit :

$$\begin{aligned}
 \frac{dQ^o(t)}{dt} &= k_{HQ} \cdot H^o(t) - k_{elim} \cdot Q^o(t) \\
 \frac{dH^o(t)}{dt} &= k_{QH} \cdot Q^o(t) - k_{HQ} \cdot H^o(t) \\
 \frac{dF^o(t)}{dt} &= k_{QF} \cdot Q^o(t) \\
 \frac{dU^o(t)}{dt} &= k_{QU} \cdot Q^o(t) \\
 \frac{dI(t)}{dt} &= k_{QI} \cdot Q^o(t)
 \end{aligned}
 \tag{Système 2}$$

Pour alléger la notation; $k_{elim} = k_{QH} + k_{QF} + k_{QU} + k_{QI}$.

REMARQUES : on peut facilement vérifier que la somme de toutes les équations donne $\frac{d}{dt}[Q^o(t) + H^o(t) + F^o(t) + U^o(t) + I(t)] = 0$ et on posera donc, pour une dose unique (100%) en i.v. l'équation de conservation:

$$Q^o(t) + H^o(t) + F^o(t) + U^o(t) + I(t) = Q^o(0) + H^o(0) + F^o(0) + U^o(0) + I(0) = 100\%$$

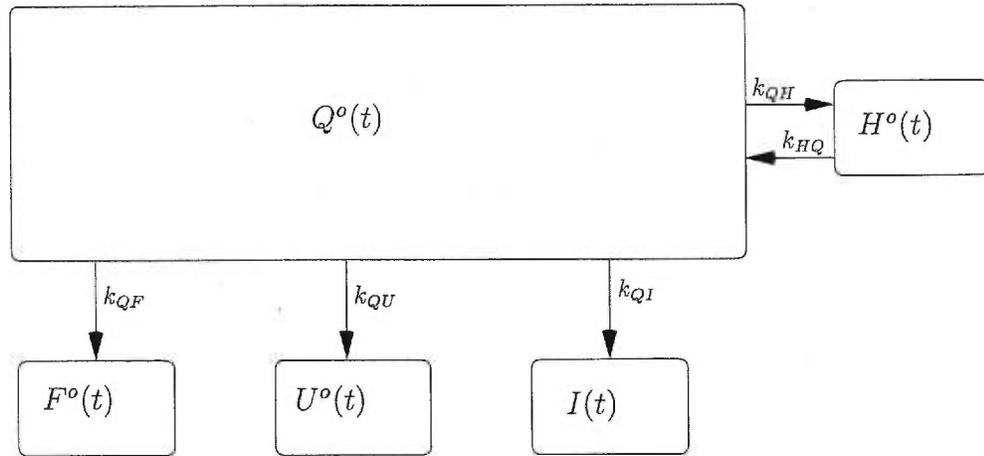


FIG. 2.1.2. Représentation des processus lents

Par ailleurs, compte tenu de la rapidité des échanges internes, par le sang, celui-ci maintient une proportionnalité de charges avec tous les organes contenus dans $Q^o(t)$, il est donc possible de poser, en bonne approximation, que :

$$Q^o(t) = \mathcal{K} \cdot B^o(t) \quad (2.1.2)$$

(\mathcal{K} est une constante à déterminer plus loin). Puisque la charge sanguine $B^o(t)$ est effectivement celle disponible expérimentalement, le système 2 peut se réécrire en utilisant l'équation 2.1.2 :

$$\begin{aligned}
\frac{dB^o(t)}{dt} &= \frac{k_{HQ}}{\mathcal{K}} \cdot H^o(t) - k_{elim} \cdot B^o(t) \\
\frac{dH^o(t)}{dt} &= (k_{QH} \cdot \mathcal{K}) \cdot B^o(t) - k_{HQ} \cdot H^o(t) \\
\frac{dF^o(t)}{dt} &= (k_{QF} \cdot \mathcal{K}) \cdot B^o(t) \\
\frac{dU^o(t)}{dt} &= (k_{QU} \cdot \mathcal{K}) \cdot B^o(t) \\
\frac{dI(t)}{dt} &= (k_{QI} \cdot \mathcal{K}) \cdot B^o(t)
\end{aligned}
\tag{Système 3}$$

On remarque que ce système est couplé en $B^o(t)$ et $H^o(t)$ (2 premières équations). Par ailleurs, les trois équations suivantes ne dépendent que de $B^o(t)$, ce qui simplifie grandement la résolution du système. L'objectif suivant est d'estimer les constantes (\mathcal{K} , k_{HQ} , k_{QI} , k_{QH} , k_{QF} , et k_{QU}) à partir des données expérimentales disponibles pour le sang $B^o(t)$, les cheveux $H^o(t)$, les fèces $F^o(t)$ et l'urine $U^o(t)$.

2.1.5.1. Résolution de la partie couplée

Commencer par la résolution des deux premières équations, celles qui sont couplées, permettra de résoudre par la suite le système 3 au complet. Initialement toute la charge se trouvait dans le sang et les organes intérieurs sous forme o-Hg, d'où

$$Q^o(0) = 100\%, H^o(0) = F^o(0) = U^o(0) = I(0) = 0$$

En posant que la partition entre la charge corporelle globale $Q^o(t)$ et la charge sanguine $B^o(t)$, est à toute fin pratique constante $\rightarrow \frac{Q^o(t)}{B^o(t)} = \mathcal{K}$, il s'ensuit que $B^o(0) = \frac{100}{\mathcal{K}} = V$. À partir des données expérimentales pour le sang, on établit que $\mathcal{K} = 3.295$. Les deux premières équations, s'écrivent sous forme matricielle :

$$\begin{pmatrix} \frac{dB^o(t)}{dt} \\ \frac{dH^o(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{elim} & \frac{k_{HQ}}{\mathcal{K}} \\ k_{QH} \cdot \mathcal{K} & -k_{HQ} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} B^o(t) \\ H^o(t) \end{pmatrix} = \mathcal{M} \cdot \begin{pmatrix} B^o(t) \\ H^o(t) \end{pmatrix} \quad (2.1.3)$$

Sachant que les conditions initiales exigent $B^o(0) = V$ et $H^o(0) = 0$, et sachant que $B^o(t)$ et $H^o(t)$ s'écrivent comme une combinaison linéaire des exponentielles $e^{\lambda_1 \cdot t}$ et $e^{\lambda_2 \cdot t}$, la solution générale est donc :

$$\begin{pmatrix} B^o(t) \\ H^o(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A & (V - A) \\ -C & C \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} e^{\lambda_1 \cdot t} \\ e^{\lambda_2 \cdot t} \end{pmatrix} \quad (2.1.4)$$

où λ_1 et λ_2 sont les valeurs propres de la matrice. Il y a donc 4 paramètres à

déterminer : A , C , λ_1 , λ_2 . Les valeurs cherchées sont celles qui permettent de minimiser l'écart entre les données expérimentales et les équations suivantes :

$$B^o(t) = A \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} + (V - A) \cdot e^{\lambda_2 \cdot t}$$

$$H^o(t) = -C \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} + C \cdot e^{\lambda_2 \cdot t}$$

Les vecteurs $\begin{pmatrix} A \\ -C \end{pmatrix}$ et $\begin{pmatrix} V - A \\ C \end{pmatrix}$ doivent être des vecteurs propres de la matrice \mathcal{M} pour satisfaire le système d'équations différentielles. La condition sur les vecteurs propres est utilisée "a posteriori" (voir section 2.1.5.4) pour déterminer certains éléments de la matrice \mathcal{M} . À l'aide du logiciel *SPSS*, des régressions non-linéaires ont été effectuées pour déterminer ces 4 valeurs (voir table 2.1.1). On obtient ainsi les formes explicites pour $B^o(t)$ et $H^o(t)$:

$$B^o(t) = 30.00 \cdot e^{-0.06455 \cdot t} + 0.344 \cdot e^{-0.00367 \cdot t}$$

$$H^o(t) = -15.65 \cdot e^{-0.06455 \cdot t} + 15.65 \cdot e^{-0.00367 \cdot t}$$

Paramètre	Valeurs
A	30.00 (en % de la dose initiale)
C	15.65 (en % de la dose initiale)
λ_1	-0.06455 (<i>jours</i> ⁻¹)
λ_2	-0.00367 (<i>jours</i> ⁻¹)

Tab. 2.1.1. Valeurs des paramètres pour $B^o(t)$ et $H^o(t)$

Sur les figures 2.1.3 et 2.1.4, les étoiles "*" sont les points expérimentaux (valeurs de Farris [6]) et la courbe représente l'estimation faite par les fonctions

ci-hautes. Par ailleurs, comme mentionné auparavant, $Q^o(t)$ est proportionnel à $B^o(t)$, il est donc possible d'estimer aussi $Q^o(t)$:

$$\begin{aligned}
 Q^o(t) &= \mathcal{K} \cdot B^o(t) \\
 &= \mathcal{K} \cdot [A \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} + (V - A) \cdot e^{\lambda_2 \cdot t}] \\
 &= \mathcal{K} \cdot 30e^{-0.06455 \cdot t} + \mathcal{K} \cdot 0.344e^{-0.00367 \cdot t} \\
 &= 98.87 \cdot e^{-0.06455 \cdot t} + 1.13 \cdot e^{-0.00367 \cdot t}
 \end{aligned}
 \tag{2.1.5}$$

(Voir figure 2.1.5).

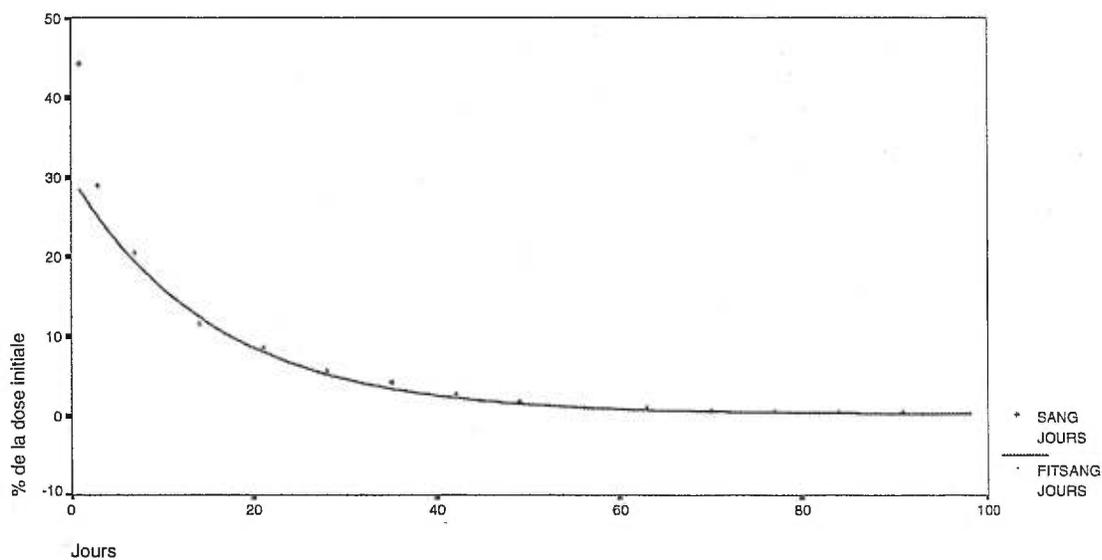


FIG. 2.1.3. Charge du sang ($B^o(t)$) en o-Hg et son estimation

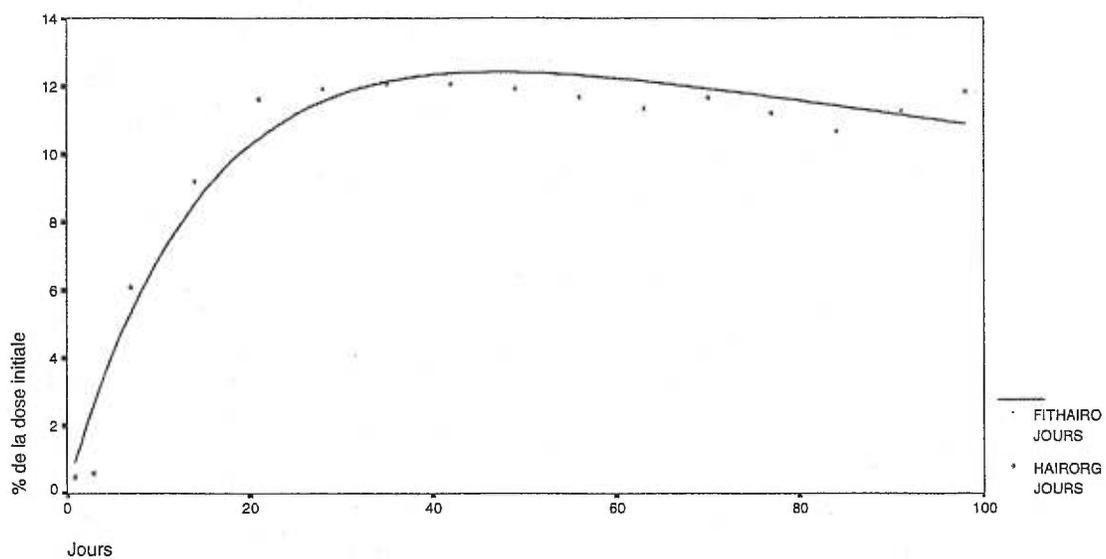


FIG. 2.1.4. Charge des cheveux ($H^o(t)$) en o-Hg et son estimation

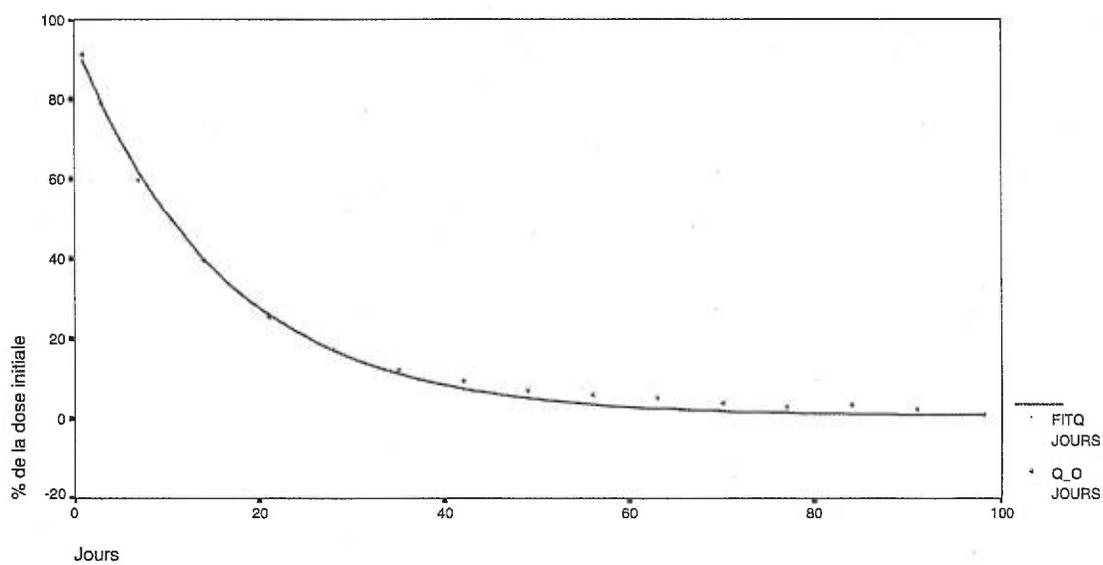


FIG. 2.1.5. Charge corporelle totale ($Q^o(t)$) en o-Hg et son estimation

2.1.5.2. Résolution du système 3 (suite)

Une fois la partie couplée résolue, nous pouvons l'utiliser pour résoudre les autres équations. Entre autre, pour les fèces, une fois la forme explicite de $B^o(t)$ connue, en intégrant, on obtient :

$$F^o(t) = (k_{QF}^* \cdot \mathcal{K}) \left[\frac{A}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 \cdot t} - 1) + \frac{(V-A)}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 \cdot t} - 1) \right]$$

De la même façon, on peut trouver les formes analytiques pour $U^o(t)$ et $I(t)$, elles dépendent de $B^o(t)$, en intégrant, on obtient;

$$U^o(t) = (k_{QU}^* \cdot \mathcal{K}) \left[\frac{A}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 \cdot t} - 1) + \frac{(V-A)}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 \cdot t} - 1) \right]$$

$$I(t) = (k_{QI}^* \cdot \mathcal{K}) \left[\frac{A}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 \cdot t} - 1) + \frac{(V-A)}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 \cdot t} - 1) \right]$$

Dans ces équations, les seules inconnues sont $(k_{QF}^* \cdot \mathcal{K})$, $(k_{QU}^* \cdot \mathcal{K})$ et $(k_{QI}^* \cdot \mathcal{K})$ puisque que A, V, λ_1 et λ_2 sont déjà estimés. De plus, ayant accès aux données expérimentales, il est possible de faire des régressions non-linéaires pour estimer ces paramètres (voir les résultats dans le tableau 2.1.2). Avec ces paramètres, des formes explicites pour $F^o(t)$, $U^o(t)$ sont disponibles. Les graphiques 2.1.6 et 2.1.7, permettent la comparaison entre les fonctions trouvées et les points expérimentaux.

Par ailleurs, les données pour le total inorganique $I(t)$ ne sont pas disponibles expérimentalement. L'estimation de $I(t)$ est toutefois possible en utilisant la loi de conservation, c'est-à-dire que :

$$100\% = I(t) + U^o(t) + F^o(t) + H^o(t) + Q^o(t)$$

À partir des formes analytiques estimées pour $U^o(t)$, $F^o(t)$, $H^o(t)$ et $Q^o(t)$ connues, il est possible d'écrire une forme estimée pour $I(t)$. On a donc estimé que $I(t) = 100 - (U^o(t) + F^o(t) + H^o(t) + Q^o(t))$. Il est ensuite possible de faire un "fit" pour déterminer $(k_{QI}^* \cdot \mathcal{K})$ (voir table 2.1.2).

Paramètre	Valeurs ($Jours^{-1}$)
$k_{QF}^* \mathcal{K}$	0.030477
$k_{QU}^* \mathcal{K}$	0.0072378
$k_{QI}^* \mathcal{K}$	0.1413396

TAB. 2.1.2. Valeurs des paramètres $k_{QF}^* \mathcal{K}$, $k_{QU}^* \mathcal{K}$, $k_{QI}^* \mathcal{K}$

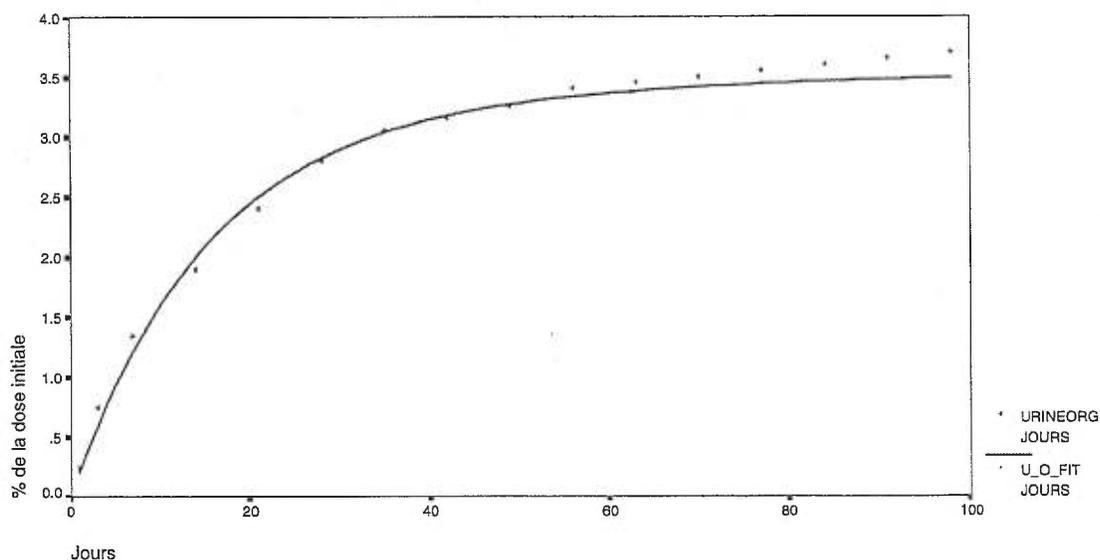


FIG. 2.1.6. La charge de l'urine ($U^o(t)$) en o -Hg et son estimation

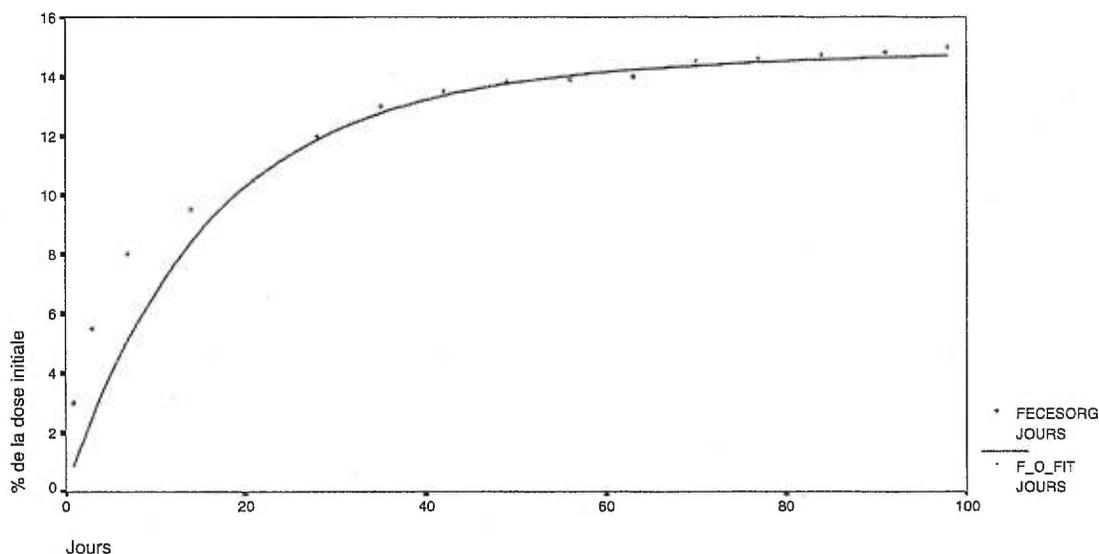


FIG. 2.1.7. Charge des fèces ($F^o(t)$) en *o*-Hg et son estimation

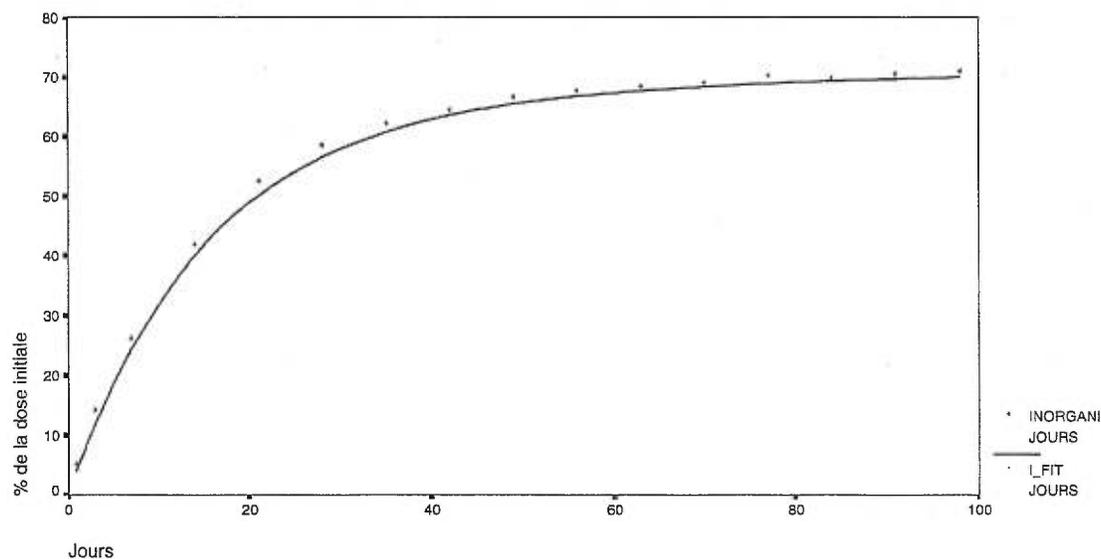


FIG. 2.1.8. Charge totale en mercure inorganique et son estimation

Maintenant $k_{QF}^* \mathcal{K}$, $k_{QI}^* \mathcal{K}$ et $k_{QU}^* \mathcal{K}$ sont connues. Les constantes de transfert k_{QF}^* , k_{QU}^* et k_{QI}^* sont obtenues immédiatement car \mathcal{K} est déjà estimé. Il est commode d'introduire la somme des constantes accessibles grâce aux données expérimentales: $k_{acc}^* = k_{QF}^* + k_{QU}^* + k_{QI}^*$. (Voir le tableau 2.1.3 pour les valeurs estimées). On note que $k_{elim}^* = k_{acc}^* + k_{QH}^*$.

Paramètre	Valeurs (en $jours^{-1}$)
k_{QF}^*	0.00924785
k_{QU}^*	0.00219625
k_{QI}^*	0.0428881
k_{acc}^*	0.0543322

TAB. 2.1.3. Valeurs des paramètres pour o-Hg

2.1.5.3. Vérification de la cohérence du système en vérifiant la constante k_{acc}

Les données expérimentales ont permis une estimation des constantes de transfert $\{k_{QF}^*, k_{QU}^*, k_{QI}^*\}$. Ces données étant soumises à des erreurs expérimentales, les valeurs estimées fournissent une première estimation des valeurs réelles ou des valeurs "obligées". Elles sont appelées valeurs "obligées", puisqu'elles doivent respecter certaines contraintes pour que le modèle soit cohérent. En effet, les équations de la section 2.1.5.1 donnent possiblement une valeur pour le paramètre k_{acc} qui peut s'avérer différente de la somme des trois paramètres ci-hauts.

En combinant avec la conservation des charges :

$$100 = Q^o(t) + H^o(t) + F^o(t) + U^o(t) + I(t) \quad (2.1.6)$$

avec les résultats déjà obtenus pour $F^o(t)$, $U^o(t)$, $I(t)$ en fonction de $B^o(t)$:

$$F^o(t) + U^o(t) + I(t) = k_{acc} \cdot \mathcal{K} \cdot \int_0^t B^o(s) ds$$

nous avons :

$$\Rightarrow 100 = \mathcal{K} \cdot B^o(t) + H^o(t) + k_{acc} \cdot \mathcal{K} \cdot \int_0^t B^o(s) ds$$

Les formes explicites pour $B^o(t)$ et $H^o(t)$ sont connues. Il est facile d'intégrer $B^o(t)$ et de substituer dans l'équation ci-dessus. En regroupant les termes semblables, on obtient :

$$0 = [-100 - k_{acc} \cdot \mathcal{K}(\frac{A}{\lambda_1} + \frac{V-A}{\lambda_2})] + e^{\lambda_1 t} [\mathcal{K} \cdot A - C + (k_{acc} \mathcal{K}) \frac{A}{\lambda_1}] + e^{\lambda_2 t} [\mathcal{K}(V-A) + C + (k_{acc} \mathcal{K}) \frac{(V-A)}{\lambda_2}]$$

Trois équations peuvent être dégagées :

$$(1): 100 + k_{acc} \mathcal{K}(\frac{A}{\lambda_1} + \frac{V-A}{\lambda_2}) = 0$$

$$(2): \mathcal{K} \cdot A - C + (k_{acc} \mathcal{K}) \frac{A}{\lambda_1} = 0$$

$$(3): \mathcal{K}(V-A) + C + (k_{acc} \mathcal{K}) \frac{(V-A)}{\lambda_2} = 0$$

Pour que le modèle soit cohérent, il faut que les trois équations ci-hauts soient satisfaites. En sommant les équations (2) et (3), on obtient la relation suivante qui permet de déterminer une valeur pour k_{acc} qui est indépendante de \mathcal{K} .

$$k_{acc} = \frac{-V}{[\frac{A}{\lambda_1} + \frac{(V-A)}{\lambda_2}]}$$

En substituant ce résultat dans la première équation, on obtient une relation déjà connue, qui permet de la valider : $\mathcal{K} = \frac{100}{V}$. De plus, en isolant C dans la deuxième équation, on obtient : $C = \mathcal{K} \cdot A(1 + \frac{k_{acc}}{\lambda_1})$, ce qui permet de vérifier la cohérence des valeurs déjà estimées.

En théorie, la valeur de " k_{acc} " évaluée à partir des estimations de $\{\lambda_1, \lambda_2, V, A\}$ (voir section 2.1.5.1) et celle de " k_{acc} " obtenue à partir de la somme des estimations de $\{k_{QF}, k_{QU}, k_{QI}\}$ doivent coïncider. Compte tenu des erreurs expérimentales, les diverses estimations peuvent entraîner des différences dans les deux façons d'obtenir k_{acc} . On vérifie toutefois que $k_{acc}=0.0543323$ et $k_{acc}^*=0.0543322$.

2.1.5.4. Détermination des constantes de transfert k_{QH} et k_{HQ}

Soit le système suivant :
$$\begin{pmatrix} \frac{dB^o(t)}{dt} \\ \frac{dH^o(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{elim} & \frac{k_{HQ}}{\mathcal{K}} \\ k_{QH} \cdot \mathcal{K} & -k_{HQ} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} B^o(t) \\ H^o(t) \end{pmatrix}$$

La solution générale, déjà connue, de ce système est :

$$\begin{pmatrix} B^o(t) \\ H^o(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A \\ -C \end{pmatrix} e^{\lambda_1 \cdot t} + \begin{pmatrix} (V - A) \\ C \end{pmatrix} e^{\lambda_2 \cdot t}$$

Posons la matrice $\mathcal{M} = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{elim} & \frac{k_{HQ}}{\mathcal{K}} \\ k_{QH} \cdot \mathcal{K} & -k_{HQ} \end{pmatrix}$

On a $(\mathcal{M} - \lambda_1 \mathcal{I}) \begin{pmatrix} A \\ -C \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$ et $(\mathcal{M} - \lambda_2 \mathcal{I}) \begin{pmatrix} V - A \\ C \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$

Si on revient aux équations des vecteurs propres, pour la première valeur propre λ_1 , on obtient :

$$(m_{11} - \lambda_1) \cdot A + m_{12} \cdot (-C) = 0$$

et

$$m_{21} \cdot A + (m_{22} - \lambda_1)(-C) = 0$$

$$\Rightarrow \frac{A}{C} = \frac{m_{22} - \lambda_1}{m_{21}} \quad (a)$$

En faisant la même chose avec λ_2 , on obtient :

$$(m_{11} - \lambda_2)(V - A) + m_{12} \cdot C = 0$$

et

$$m_{21} \cdot (V - A) + (m_{22} - \lambda_2) \cdot C = 0$$

$$\Rightarrow \frac{V-A}{C} = \frac{-(m_{22}-\lambda_2)}{m_{21}} \quad (b)$$

Si on additionne (a) et (b) et que l'on substitue m_{21} par sa valeur ($k_{QH} \cdot \mathcal{K}$), on obtient une équation pour déterminer k_{QH} :

$$k_{QH} = (\lambda_2 - \lambda_1) \frac{C}{\mathcal{K} \cdot V}$$

Par ailleurs, on a

$$\frac{m_{11} - \lambda_1}{m_{12}} = \frac{C}{A} \Rightarrow \frac{A}{C} = \frac{m_{12}}{m_{11} - \lambda_1}$$

et

$$\frac{m_{11} - \lambda_2}{m_{12}} = \frac{-C}{V-A} \Rightarrow \frac{V}{C} - \frac{A}{C} = \frac{-m_{12}}{m_{11} - \lambda_2}$$

En additionnant les deux dernières et en substituant m_{12} par sa valeur $\frac{k_{HQ}}{K}$, on obtient une équation pour déterminer k_{HQ} :

$$k_{HQ} = \frac{K \cdot V \cdot (-k_{acc} - k_{QH} - \lambda_1)(-k_{acc} - k_{QH} - \lambda_2)}{C \cdot (\lambda_1 - \lambda_2)}$$

Connaissant $\{A, C, V, \mathcal{K}, \lambda_1, \lambda_2 \text{ et } k_{acc}\}$, il est facile de calculer les valeurs de k_{QH} et de k_{HQ} . Ces deux formules permettent de trouver les deux constantes manquantes : k_{QH} et k_{HQ} , tout en respectant la cohérence du modèle.

Finalement, les valeurs retenues pour la cinétique du mercure organique sont inscrites dans le tableau 2.1.4.

2.1.6. Système de processus rapides

Dans les sections précédentes, les processus qui s'effectuent lentement (échelle de temps mesurée en jour) ont été étudiés. Dans cette section, le sujet sera les

Paramètre	Valeurs (en $jours^{-1}$)
k_{QF}	0.00924785
k_{QU}	0.00219625
k_{QI}	0.0428881
k_{acc}	0.0543323
k_{QH}	0.0095277
k_{HQ}	0.00435891
k_{elim}	0.06386

TAB. 2.1.4. Valeurs de tous les paramètres retenues pour *o*-Hg

échanges rapides entre deux compartiments. Ces échanges sont presque instantanés, de l'ordre de quelques minutes, comparés aux processus lents déjà décrits. C'est le cas des échanges entre le sang et le rein, entre le sang et le cerveau, et entre le sang et le compartiment "reste des organes" (voir le diagramme 2.1.9).

2.1.6.1. QSSA

Lorsque les processus d'échange entre compartiments impliquent des échanges rapides comparés à d'autres processus dans lesquels ces compartiments sont impliqués, on peut utiliser une approximation dite *QSSA* pour "quasi steady state approximation" (voir [10]). Cette approximation permet de simplifier la résolution des systèmes, puisque des équations différentielles pourront être réduites (approximativement) à des équations algébriques, et un lien de partition constant entre ces variables d'état est alors justifié. L'approximation *QSSA* repose sur

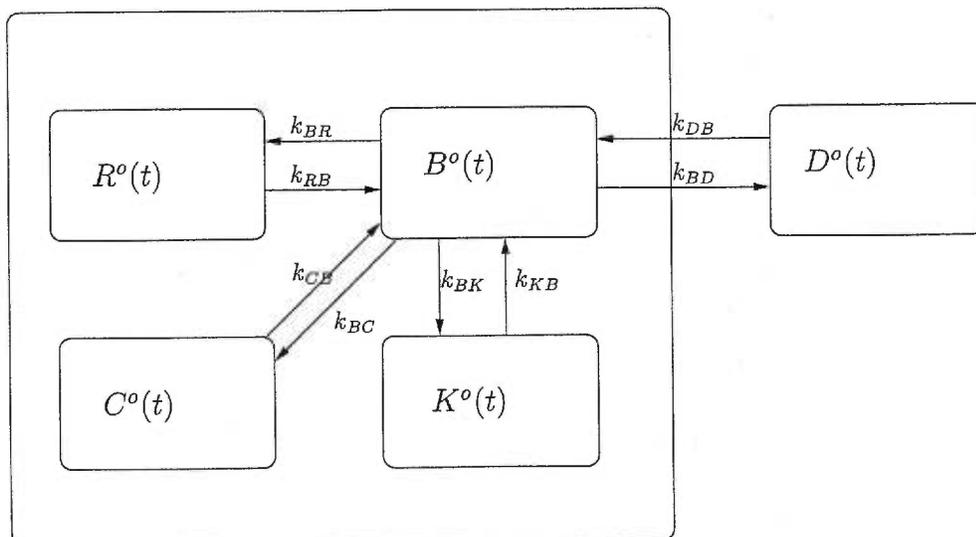


FIG. 2.1.9. Représentation des processus rapides

l'argument suivant : soit une équation générale de la forme

$$\frac{dx(t)}{dt} = a \cdot f(t) - k \cdot x(t) \quad (2.1.7)$$

où $x(t)$ implique une constante k d'échange rapide et où $f(t)$ est une variable à variation lente, qui "alimente" $x(t)$. Par exemple, $x(t)$ est la charge du sang, $B^o(t)$, qui échange rapidement avec l'ensemble de la charge corporelle $Q^o(t)$ qui elle, varie lentement.

Cette équation se prête bien à un *QSSA* si le paramètre k est grand comparé aux taux de changement de la fonction $f(t)$ qui alimente l'équation. La solution exacte de l'équation 2.1.7 est de la forme :

$$x(t) = ae^{-kt} \int_0^t f(s)e^{ks} ds + x(0) \cdot e^{-kt} \quad (2.1.8)$$

En intégrant par parties avec $u = f(s)$, $dv = e^{ks} ds$, on a alors $v = \frac{1}{k} e^{ks}$.

$$x(t) = ae^{-kt} [uv|_0^t - \int_0^t v du] + x(0) \cdot e^{-kt} \quad (2.1.9)$$

$$x(t) = ae^{-kt} \left[f(t) \frac{1}{k} e^{kt} - \frac{f(0)e^0}{k} - \int_0^t \frac{f'(s)e^{ks}}{k} ds \right] + x(0) \cdot e^{-kt} \quad (2.1.10)$$

$$x(t) = \frac{a}{k} [f(t) - f(0)e^{-kt} - e^{-kt} \int_0^t f'(s)e^{ks} ds] + x(0) \cdot e^{-kt} \quad (2.1.11)$$

Lorsque $f(s)$ change lentement, $f'(s)$ est petit. De plus, si k est grand, les termes en e^{-kt} tendent vers zéro très rapidement, donc $x(t) \rightarrow \frac{af(t)}{k}$ rapidement. On obtiendrait le même résultat en posant directement dans 2.1.8, la condition de l'état stationnaire $\frac{dx}{dt} = 0$, d'où l'expression "quasi-stationnaire" $\Rightarrow af(t) - kx(t) \cong 0 \Rightarrow x(t) \cong \frac{af(t)}{k}$. On se retrouve avec une équation algébrique plutôt qu'avec une équation différentielle, ce qui est souvent plus pratique. Par exemple, si on veut isoler une constante, c'est beaucoup plus facile de le faire dans une équation algébrique que dans une équation différentielle.

2.1.6.2. Applications du QSSA

Sur la base de la connaissance des vitesses relatives des processus impliqués dans le transfert du o-Hg entre divers compartiments, nous pouvons faire l'hypothèse que le QSSA s'applique pour l'étude des compartiments suivants; compartiment "reste", rein et cerveau. Cette hypothèse sera vérifiée graphiquement par la suite.

- i. QSSA pour le compartiment reste

L'équation du compartiment reste :

$$\frac{dR^o(t)}{dt} = k_{BR}B^o(t) - k_{RB}R^o(t)$$

en supposant que $k_{RB} \gg \frac{dB^o(t)}{dt}$, l'équation se prête à un *QSSA*. Il est ainsi possible d'estimer :

$$\begin{aligned} \frac{dR^o(t)}{dt} &= k_{BR}B^o(t) - k_{RB}R^o(t) \cong 0 \\ \implies R^o(t) &\cong \frac{k_{BR}B^o(t)}{k_{RB}} \end{aligned}$$

Ce qui veut dire que $R^o(t)$ est en tout temps approximativement proportionnel à $B^o(t)$. Il ne reste qu'à déterminer empiriquement, à l'aide des données expérimentales, la constante de partition entre $B^o(t)$ et $R^o(t)$ égale à $\left(\frac{k_{BR}}{k_{RB}}\right)$. Une fois cette constante trouvée, on a donc une estimation pour le compartiment "reste" puisqu'on sait que c'est un multiple de la fonction utilisée pour décrire la charge sanguine.

ii. *QSSA* pour le rein

De la même façon, l'équation du rein :

$$\frac{dK^o(t)}{dt} = k_{BK}B^o(t) - (k_{KU} + k_{KB}) \cdot K^o(t)$$

en supposant que $k_{KU} + k_{KB} \gg \frac{dB^o(t)}{dt}$, l'équation se prête aussi à un *QSSA*.

Il est possible d'estimer :

$$K^o(t) \cong \frac{k_{BK}B^o(t)}{k_{KU} + k_{KB}}$$

On peut donc conclure que $K^o(t)$ est approximativement proportionnel à $B^o(t)$. Ainsi, on trouve la constante de partition entre $B^o(t)$ et $K^o(t)$ égale à $\left(\frac{k_{BK}}{k_{KU} + k_{KB}}\right)$.

iii. *QSSA* pour le cerveau

Une dernière équation qui se prête à l'application d'un *QSSA* pour l'étude de la cinétique de cette substance est l'équation du cerveau :

$$\frac{dC^o(t)}{dt} = k_{BC} \cdot B^o(t) - k_{CB} \cdot C^o(t)$$

En supposant que $k_{CB} \gg \frac{dB^o(t)}{dt}$, on peut écrire

$$C^o(t) \cong \frac{k_{BC} \cdot B^o(t)}{k_{CB}}$$

On trouve donc une autre constante de partition égale à $\left(\frac{k_{BC}}{k_{CB}}\right)$. Voir dans la table 2.1.5 pour les valeurs des constantes de partition.

Constantes de partition	Valeurs
Entre $B^o(t)$ et $R^o(t)$	1.6907
Entre $B^o(t)$ et $K^o(t)$	0.118295
Entre $B^o(t)$ et $C^o(t)$	0.005672

TAB. 2.1.5. *Valeurs des constantes de partition*

Les graphiques 2.1.10, 2.1.11 et 2.1.12 permettent de vérifier la validité des *QSSA* proposés.

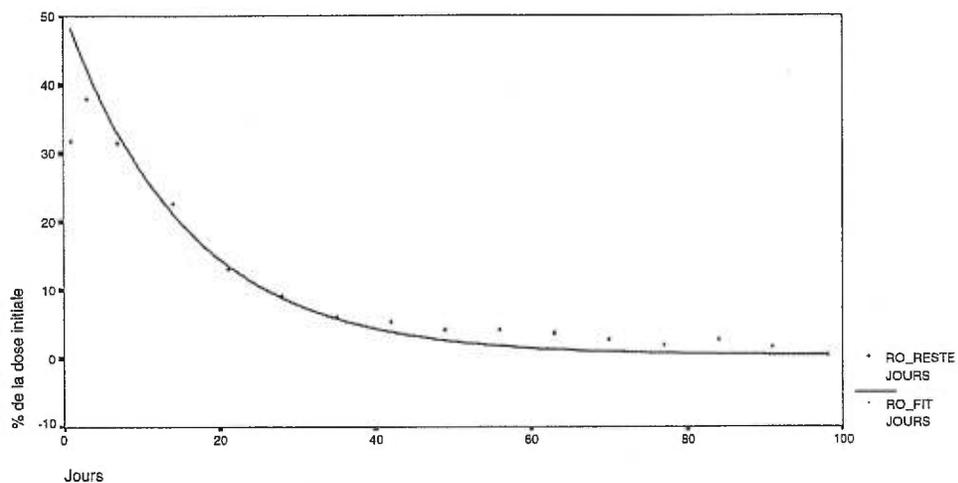


FIG. 2.1.10. Validité de l'hypothèse de partition constante entre le sang et le compartiment "reste": $R^o(t)$ est un multiple de $B^o(t)$

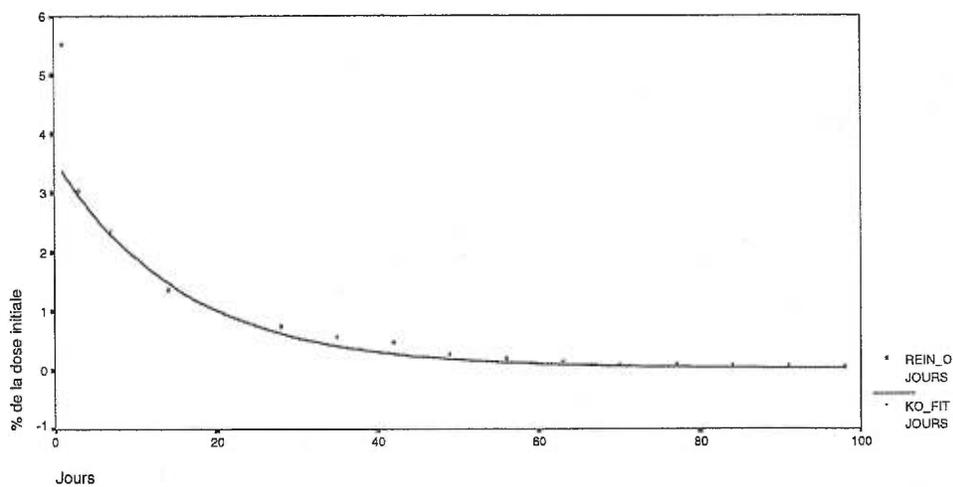


FIG. 2.1.11. Validité de l'hypothèse de partition constante entre le sang et le rein: $K^o(t)$ est un multiple de $B^o(t)$

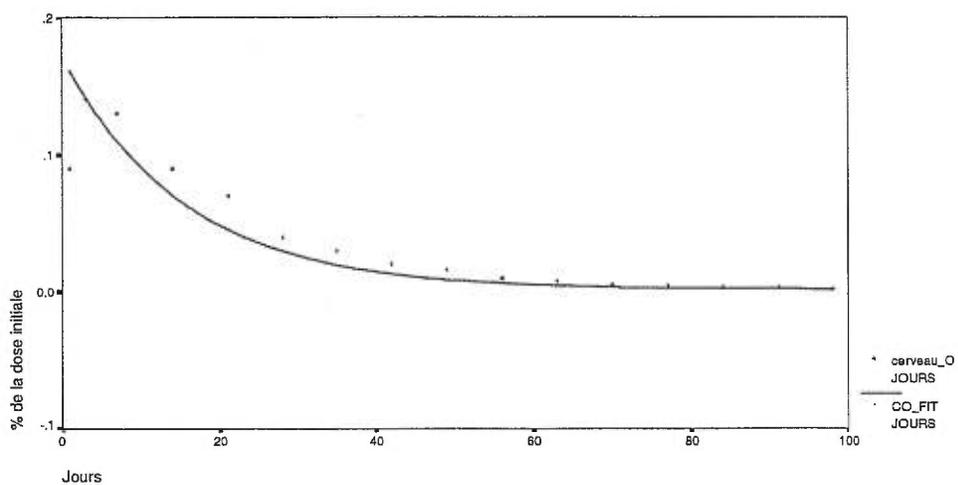


FIG. 2.1.12. Validité de l'hypothèse de partition constante entre le sang et le cerveau : $C^o(t)$ est un multiple de $B^o(t)$

2.2. MERCURE INORGANIQUE (I-HG)

Sur le plan biologique, selon plusieurs chercheurs ([17], [13], [15], [8]) c'est le mercure inorganique résultant de la déméthylation du o-Hg, qui produit les effets toxiques. Entre autres, lorsqu'il atteint le cerveau, il cause des dommages irréversibles aux cellules. Même si la quantité de mercure inorganique (i-Hg) dans le corps est minime comparée à celle du mercure organique (o-Hg), suite à une exposition chronique au o-Hg, son potentiel neurotoxique à faible dose est élevé. Il est bon de rappeler que le mercure inorganique provient de la déméthylation irréversible du mercure organique, par des processus physiologiques naturels. La déméthylation s'effectue principalement dans le foie, dans le tube gastro-intestinal et dans le cerveau. L'élimination du mercure inorganique s'avère très longue, et peut même s'échelonner sur plusieurs années. C'est pourquoi, l'étude de l'évolution des charges en mercure organique dans le corps est très importante dans l'étude de la toxicité du mercure. Le développement du modèle pour le mercure inorganique, s'effectue selon les mêmes étapes que pour le mercure organique. Ces étapes sont les suivantes (l'ordre peut varier) : élaboration des équations du modèle à partir d'un système d'équations différentielles, simplification du modèle à l'aide de *QSSA*, lorsque possible, et d'approximations, recherche des constantes de transfert à l'aide de régressions non-linéaires et de manipulations algébriques et finalement, estimation de chacune des formes analytiques, explicites.

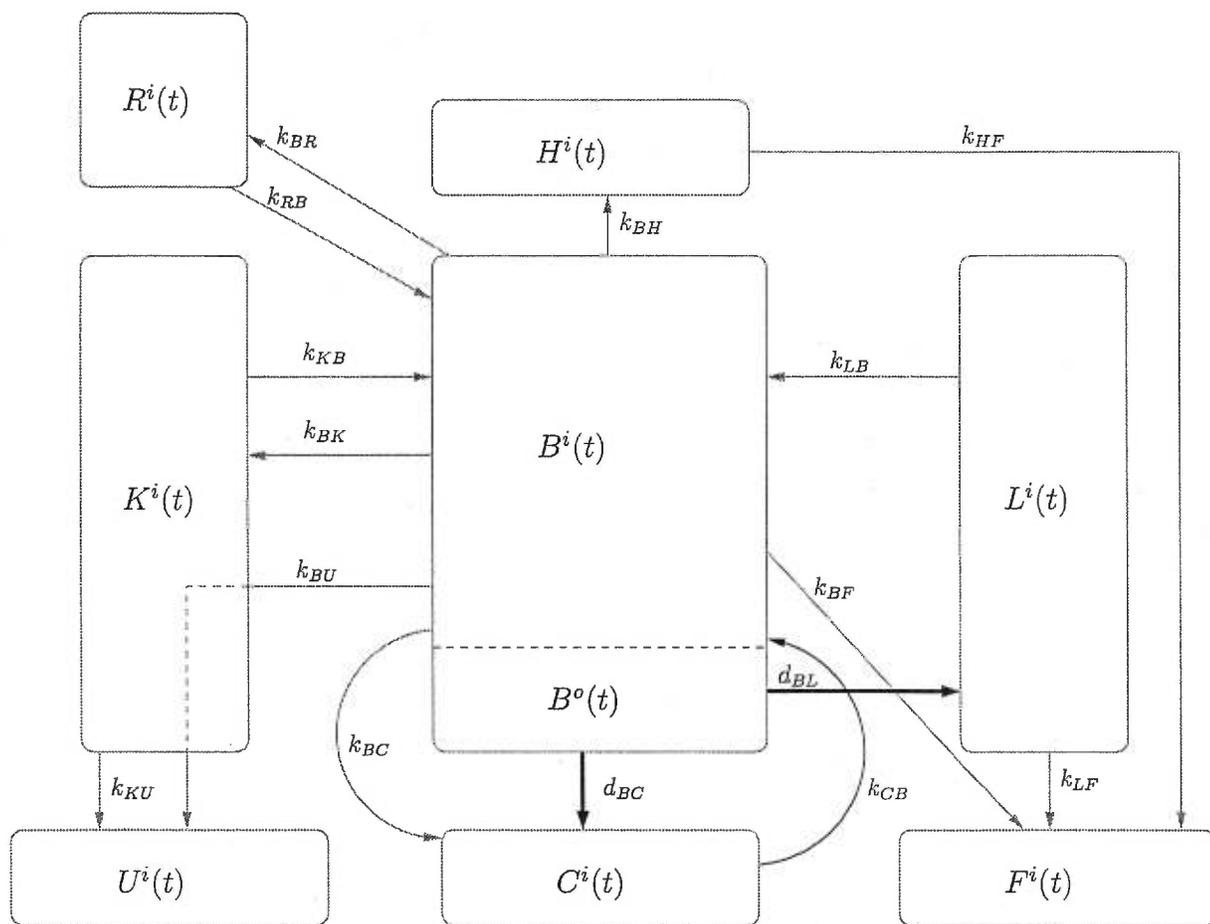


FIG. 2.2.1. Représentation de la répartition du mercure inorganique

2.2.1. Définition des symboles

Avant de décrire les systèmes développés, voici les symboles utilisés dans cette section. Il faut se rappeler que les lettres ont été choisies en fonction du vocabulaire anglophone pour désigner les tissus et organes du corps. Les constantes de transfert sont définies de la même façon que pour les constantes de transfert organiques. Par ailleurs, parfois à la place de la constante “petit k” est substituée un “petit d”. Elle représente alors un processus de déméthylation du mercure organique. Par exemple, d_{BL} représente la constante de déméthylation dans le foie à partir d’une charge en mercure organique dans le sang.

- $H^i(t)$: Charge dans les cheveux en mercure inorganique (i-Hg) en fonction du temps.
- $R^i(t)$: Charge en i-Hg dans le reste des organes ou tissus non-spécifiés dans le modèle, en fonction du temps.
- $C^i(t)$: Charge en i-Hg dans le cerveau en fonction du temps.
- $K^i(t)$: Charge en i-Hg dans le rein en fonction du temps.
- $B^i(t)$: Charge en i-Hg dans le sang en fonction du temps.
- $B^o(t)$: Charge en o-Hg dans le sang en fonction du temps.
- $F^i(t)$: Charge cumulative en i-Hg dans les fèces en fonction du temps.
- $U^i(t)$: Charge cumulative en i-Hg dans l’urine en fonction du temps.
- $L^i(t)$: Charge en i-Hg dans le foie en fonction du temps.
- $Q^i(t)$: Charge en i-Hg dans le corps, à l’exclusion des cheveux, en fonction du temps.

2.2.2. Données expérimentales

Tout comme pour la partie sur le mercure organique, les données expérimentales de Farris et al. (1990) sont utilisées pour modéliser chacun des compartiments inorganiques. Voici donc, dans le tableau 2.2.1, les données qui ont été transformées en charge de la même façon que pour le mercure organique (voir début du chapitre 2). Dans ce tableau, il y a trois sections verticales. À gauche se trouve le temps (en jours) des analyses après administration de la dose. La partie centrale donne les valeurs expérimentales transformées de Farris. À droite, se retrouvent les valeurs “fitées” pour le sang en mercure organique.

Jours	Urine	Fèces	Foie	<i>Sang</i> ⁱ	Rein	Cerveau	Cheveux	<i>Sang</i> ^o
1	0.00	3.0	1.61	0.300	0.24	0.0000	0.1098	28.47
3	0.10	12.0	1.31	0.190	0.41	0.0026	0.1332	25.06
7	0.20	21.0	1.20	0.160	1.06	0.0040	1.3338	19.43
14	0.30	35.0	0.74	0.100	1.70	0.0048	2.078	12.48
21	0.35	44.0	0.70	0.080	2.27	0.0055	2.5506	8.05
28	0.40	50.0	0.45	0.050	2.48	0.0048	2.6190	5.23
35	0.50	54.0	0.29	0.038	2.17	0.0039	2.6460	3.44
42	0.55	56.0	0.24	0.033	2.34	0.0029	2.6478	2.29
49	0.60	58.0	0.20	0.029	2.59	0.0035	2.6172	1.56
56	0.64	60.0	0.12	0.018	1.74	0.0019	2.5650	1.09
63	0.67	61.0	0.11	0.0018	1.63	0.0019	2.4912	0.79
70	0.70	62.0	0.068	0.014	1.09	0.0012	2.5596	0.59
77	0.80	63.0	0.066	0.011	1.37	0.0009	2.4606	0.47
84	0.85	63.0	0.046	0.007	1.24	0.0008	2.3436	0.39
91	0.95	63.5	0.039	0.008	0.97	-	2.4714	0.33
98	1.00	64.0	-	0.004	0.83	-	2.5974	0.29

TAB. 2.2.1. Valeurs expérimentales transformées (Farris), charge de chaque organe en *i*-Hg exprimée en % de la dose en *o*-Hg reçue initialement

2.2.3. Système d'équations différentielles

De la même façon qu'à la section 2.1, il est possible de définir les équations différentielles qui représentent l'évolution du mercure inorganique dans les différents compartiments. Chacun de ces compartiments représente la charge d'un organe clé, ou une quantité expérimentalement accessible (cheveux, fèces, urine). Dans les systèmes centrés sur le mercure organique (o-Hg), il y avait un compartiment nommé *Inorganique* $I(t)$, représentant l'ensemble de tout le i-Hg obtenu par déméthylation (en pratique irréversible) du mercure organique. Dans cette section, l'objectif est de décrire plus en détail l'évolution des sous-compartiments de ce grand compartiment $I(t)$. Par exemple, la première équation du système 4, représente la variation de la charge du foie en mercure inorganique, en fonction du temps. L'apport en i-Hg provient de la déméthylation dans le foie du o-Hg contenu dans le sang, une petite partie revient au sang et le reste se rend dans les fèces. La deuxième équation représente la variation de la charge du rein en mercure inorganique, en fonction du temps. Elle dépend de ce qui entre dans le rein par échange avec le sang, moins ce qui en sort pour s'en aller vers l'urine ou qui retourne au sang. Chacune des autres équations peut être interprétée de la même façon.

$$\begin{aligned}
\frac{dL^i(t)}{dt} &= d_{BL} \cdot B^o(t) - (k_{LB} + k_{LF}) \cdot L^i(t) \\
\frac{dK^i(t)}{dt} &= k_{BK} \cdot B^i(t) - (k_{KB} + k_{KU}) \cdot K^i(t) \\
\frac{dH^i(t)}{dt} &= k_{BH} \cdot B^i(t) - k_{HF} \cdot H^i(t) \\
\frac{dF^i(t)}{dt} &= k_{LF} \cdot L^i(t) + k_{HF} \cdot H^i(t) + k_{BF} \cdot B^i(t) \\
\frac{dU^i(t)}{dt} &= k_{BU} \cdot B^i(t) + k_{KU} \cdot K^i(t) \\
\frac{dC^i(t)}{dt} &= d_{BC} \cdot B^o(t) + k_{BC} \cdot B^i(t) - k_{CB} \cdot C^i(t) \\
\frac{dR^i(t)}{dt} &= k_{BR} \cdot B^i(t) - k_{RB} \cdot R^i(t) \\
\frac{dB^i(t)}{dt} &= k_{KB} \cdot K^i(t) + k_{LB} \cdot L^i(t) + k_{CB} \cdot C^i(t) + k_{RB} \cdot R^i(t) - k_B \cdot B^i(t) - k_{BR} \cdot B^i(t)
\end{aligned} \tag{Système 4}$$

$$\text{où } k_B = k_{BK} + k_{BU} + k_{BH} + k_{BC} + k_{BF}$$

REMARQUES: En posant le grand compartiment $I(t)$ où :

$$I(t) = L^i(t) + K^i(t) + H^i(t) + B^i(t) + F^i(t) + U^i(t) + C^i(t) + R^i(t)$$

On vérifie que la somme des 8 équations donne :

$$\frac{dI(t)}{dt} = (d_{BL} + d_{BC}) \cdot B^o \tag{2.2.1}$$

en la comparant à l'équation Système 2 de la section 2.1 :

$$\begin{aligned}
\frac{dI(t)}{dt} &= k_{QI} \cdot Q^o(t) \\
&= k_{QI} \cdot \mathcal{K} \cdot B^o(t) \\
\Rightarrow d_{BL} + d_{BC} &= k_{QI} \cdot \mathcal{K}
\end{aligned} \tag{2.2.2}$$

2.2.4. Formes analytiques de chacun des compartiments

Sur la base des connaissances, a priori, de la vitesse relative des processus biologiques impliqués, trois équations semblent se prêter au *QSSA* (voir section 2.1.6.1). Ce sont celles du foie, du sang et du compartiment “reste”, car elles ont des constantes de sortie comparativement élevées. Nous avons donc vérifié ces hypothèses.

2.2.4.1. Compartiment “reste”

L'équation de $R^i(t)$ devrait être compatible à un *QSSA* car il s'agit d'échanges très rapides entre $B^i(t)$ et le reste des tissus $R^i(t)$. La même situation prévalait entre $B^o(t)$ et $R^o(t)$ (voir section 2.1.6.2). Donc en tout temps

$$\begin{aligned} \frac{dR^i(t)}{dt} &\cong 0 \\ \implies k_{BR} \cdot B^i(t) - k_{RB} \cdot R^i(t) &\cong 0 \\ \implies R^i(t) &\cong \left(\frac{k_{BR}}{k_{RB}}\right) \cdot B^i(t) \end{aligned} \quad (2.2.3)$$

En substituant cette dernière relation dans l'équation du sang $B^i(t)$, une simplification est possible :

$$\begin{aligned} \frac{dB^i(t)}{dt} &= k_{KB} \cdot K^i(t) + k_{LB} \cdot L^i(t) + k_{CB} \cdot C^i(t) + k_{RB} \cdot R^i(t) - k_B \cdot B^i(t) - k_{BR} \cdot B^i(t) \\ \implies \frac{dB^i(t)}{dt} &= k_{KB} \cdot K^i(t) + k_{LB} \cdot L^i(t) + k_{CB} \cdot C^i(t) - k_B \cdot B^i(t) \end{aligned} \quad (2.2.4)$$

Toutefois, $R^i(t)$ n'est pas une quantité disponible expérimentalement. Eu égard au bilan total, cette quantité est négligeable et sera ignorée pour la suite du travail.

2.2.4.2. Forme analytique de la charge en *i*-Hg dans le sang

Pour ce qui est des deux autres équations qui semblent être compatibles à l'utilisation d'un QSSA, on peut estimer :

$$L^i(t) \cong \frac{d_{BL}}{k_{LB} + k_{LF}} \cdot B^o(t) \quad (2.2.5)$$

et

$$B^i(t) \cong \frac{1}{k_B} [k_{KB} \cdot K^i(t) + k_{LB} \cdot L^i(t) + k_{CB} \cdot C^i(t)] \quad (2.2.6)$$

où $k_B = k_{BK} + k_{BU} + k_{BH} + k_{BC} + k_{BF}$,

En estimant que $k_{CB} \cdot C^i(t)$ est relativement petit comparé aux deux autres termes, car la charge dans le cerveau est petite comparée à celle des autres organes, malgré que de petites quantités y soient possiblement néfastes, et en remplaçant $L^i(t)$ par l'estimation ci-haute on obtient :

$$B^i \cong \frac{1}{k_B} [k_{KB} \cdot K^i + k_{LB} \cdot \frac{d_{BL}}{k_L} \cdot B^o] \quad (2.2.7)$$

où $k_L = k_{LB} + k_{LF}$,

2.2.4.3. La charge en *i*-Hg dans le rein

En substituant cette forme de B^i dans l'équation pour le rein, on obtient :

$$\frac{dK^i}{dt} = -(k_K - \frac{k_{BK}}{k_B} \cdot k_{KB}) \cdot K^i + \frac{k_{BK} \cdot k_{LB}}{k_B} \left(\frac{d_{BL}}{k_L}\right) \cdot B^o \quad (2.2.8)$$

On peut donc écrire,

$$\frac{dK^i}{dt} = a \cdot B^o(t) - \gamma \cdot K^i(t) \quad (2.2.9)$$

où

$$a = \left(\frac{k_{BK}}{k_B}\right) \cdot (k_{LB}) \cdot \left(\frac{d_{BL}}{k_L}\right) \quad (2.2.10)$$

$$\gamma = k_K - \left(\frac{k_{BK}}{k_B}\right) \cdot k_{KB} \quad (2.2.11)$$

$$k_K = k_{KU} + k_{KB} \quad (2.2.12)$$

En intégrant, et sachant que $K^i(0) = 0$, on a la forme pour $K^i(t)$

$$K^i(t) = a e^{-\gamma t} \int_0^t B^o(s) \cdot e^{\gamma s} ds \quad (2.2.13)$$

Connaissant déjà la forme de $B^o(t)$, par intégration, on obtient la forme explicite pour $K^i(t)$:

$$\begin{aligned} K^i(t) &= a e^{-\gamma t} \left[\frac{A \cdot (e^{(\lambda_1 + \gamma)t} - 1)}{\lambda_1 + \gamma} + \frac{(V - A)}{\lambda_2 + \gamma} \cdot (e^{(\lambda_2 + \gamma)t} - 1) \right] \\ &= a \cdot \left[\frac{A}{\lambda_1 + \gamma} (e^{\lambda_1 t} - e^{-\gamma t}) + \frac{V - A}{\lambda_2 + \gamma} (e^{\lambda_2 t} - e^{-\gamma t}) \right] \\ &= a \cdot \mathcal{W}(t) \end{aligned} \quad (2.2.14)$$

où $\mathcal{W}(t) = \left[\frac{A}{\lambda_1 + \gamma} (e^{\lambda_1 t} - e^{-\gamma t}) + \frac{V - A}{\lambda_2 + \gamma} (e^{\lambda_2 t} - e^{-\gamma t}) \right]$

Les valeurs λ_1 , λ_2 , A et V sont déjà estimées depuis l'analyse de la partie sur le mercure organique (voir table 2.1.1). Donc, les seules valeurs inconnues sont a et γ . Les valeurs expérimentales pour $K^i(t)$ sont disponibles grâce à l'expérience de Farris. Il reste donc à faire un "fit" avec l'aide du logiciel *SPSS*. Les valeurs trouvées sont $a=0.0080036$ et $\gamma=0.018184$.

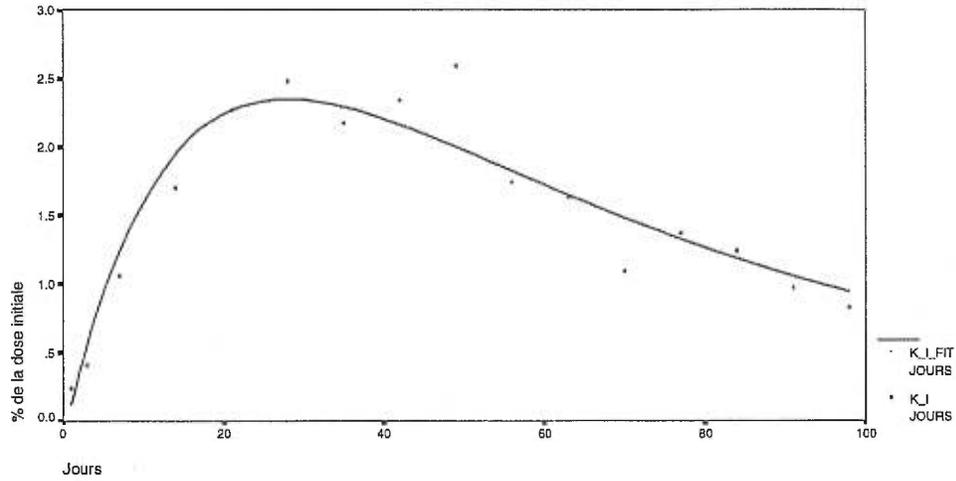


FIG. 2.2.2. La charge du rein ($K^i(t)$) en i -Hg et son estimation

2.2.4.4. La charge en i -Hg dans le sang

On connaît maintenant $K^i(t)$. Si on le remplace dans la forme analytique de $B^i(t)$, on obtient :

$$B^i(t) = \frac{1}{k_B} [k_{KB} \cdot a \cdot \mathcal{W}(t) + \left(\frac{d_{BL}}{k_L}\right) \cdot k_{LB} \cdot B^o(t)] \quad (2.2.15)$$

Si on remplace "a" par sa forme correspondante, on a :

$$B^i(t) = \frac{k_{LB}}{k_B} \left(\frac{d_{BL}}{k_L}\right) \left[\left(\frac{k_{KB} \cdot k_{BK}}{k_B}\right) \cdot \mathcal{W}(t) + B^o(t) \right] \quad (2.2.16)$$

Posons $b = \left(\frac{k_{LB}}{k_B}\right) \left(\frac{d_{BL}}{k_L}\right)$ et $c = \left(\frac{k_{KB} \cdot k_{BK}}{k_B}\right)$. On se retrouve avec une forme simplifiée pour $B^i(t)$:

$$B^i(t) = b \cdot (c \cdot \mathcal{W}(t) + B^o(t)) \quad (2.2.17)$$

où les deux seules inconnues à trouver sont b et c puisque les formes de $\mathcal{W}(t)$ et $B^o(t)$ sont déjà estimées.

Explicitement l'équation 2.2.17 devient :

$$B^i(t) = b \cdot \left\{ c \cdot \left[\frac{A}{\lambda_1 + \gamma} (e^{\lambda_1 t} - e^{-\gamma t}) + \frac{V - A}{\lambda_2 + \gamma} (e^{\lambda_2 t} - e^{-\gamma t}) \right] + [A \cdot e^{\lambda_1 t} + (V - A) \cdot e^{\lambda_2 t}] \right\} \quad (2.2.18)$$

Les valeurs de b et c obtenues par "fit" avec *SPSS* sont respectivement de 0.0088808 et de 0.0025016.

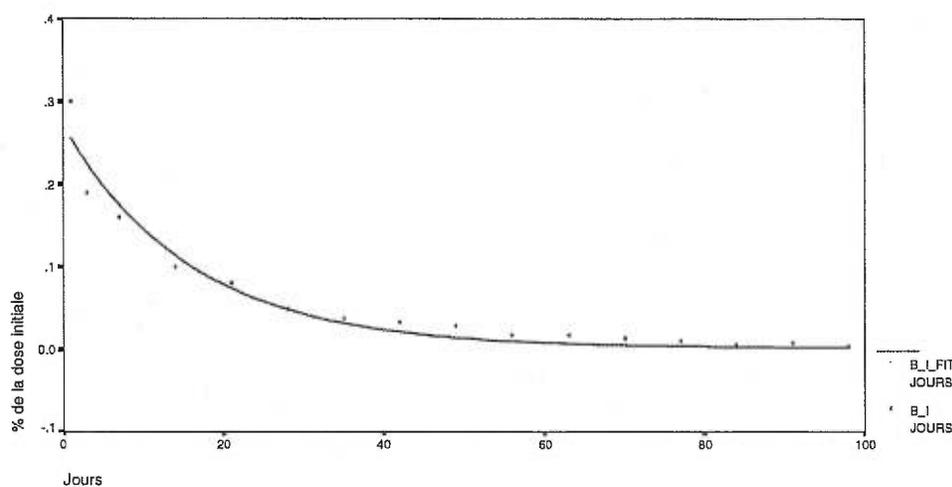


FIG. 2.2.3. La charge du sang ($B^i(t)$) en *i*-Hg et son estimation

2.2.4.5. La charge en *i*-Hg dans les cheveux

En intégrant, l'équation des cheveux :

$$\frac{dH^i(t)}{dt} = k_{BH} \cdot B^i(t) - k_{HF} \cdot H^i(t)$$

sachant que $H^i(0) = 0$, on obtient :

$$H^i(t) = e^{-k_{HF} \cdot t} \cdot \int_0^t k_{BH} \cdot e^{k_{HF} \cdot s} \cdot B^i(s) ds$$

$$\begin{aligned} H^i(t) = k_{BH} \cdot b \cdot \{ & c \cdot \left[\left(\frac{A}{\lambda_1 + \gamma} \right) \cdot \left(\frac{e^{\lambda_1 t} - e^{-k_{HF} t}}{\lambda_1 + k_{HF}} + \frac{e^{-\gamma t} - e^{-k_{HF} t}}{\gamma - k_{HF}} \right) \right. \\ & + \left. \left(\frac{V - A}{\lambda_2 + \gamma} \right) \left(\frac{e^{\lambda_2 t} - e^{-k_{HF} t}}{\lambda_2 + k_{HF}} + \frac{e^{-\gamma t} - e^{-k_{HF} t}}{\gamma - k_{HF}} \right) \right] \\ & + \left. \left(\frac{A}{\lambda_1 + k_{HF}} \right) \cdot (e^{\lambda_1 t} - e^{-k_{HF} t}) + \left(\frac{V - A}{\lambda_2 + k_{HF}} \right) \cdot (e^{\lambda_2 t} - e^{-k_{HF} t}) \right\} \end{aligned} \quad (2.2.19)$$

Si on utilise les valeurs pour b et c trouvées, les seules inconnues sont k_{BH} et k_{HF} . Par "fits", on trouve que k_{BH} vaut 0.89338 et que k_{HF} vaut 0.0036655.

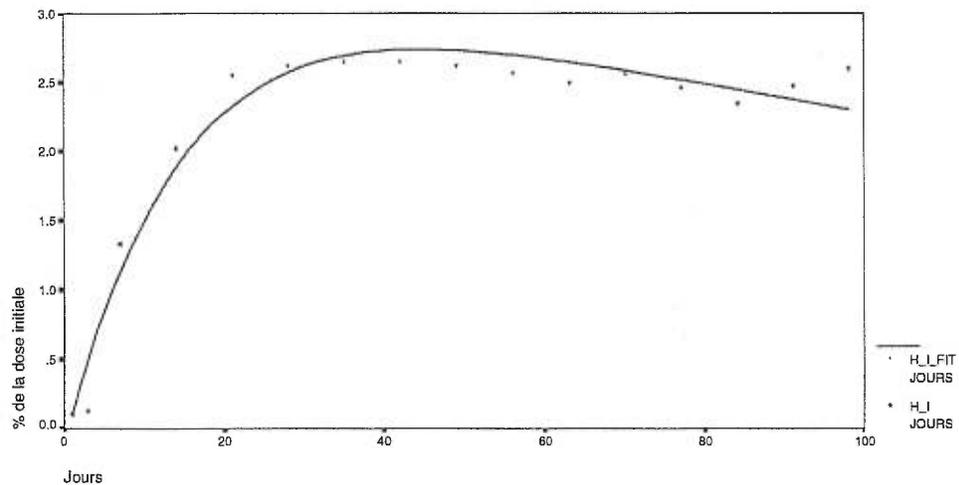


FIG. 2.2.4. La charge des cheveux ($H^i(t)$) en *i*-Hg et son estimation

2.2.4.6. La charge en *i*-Hg dans le cerveau

On sait que le processus de déméthylation est très faible dans le cerveau comparé aux autres constantes de transfert. Donc, d_{BC} a été posé à zéro ($d_{BC}=0$), l'équation du cerveau devient alors :

$$\frac{dC^i(t)}{dt} = k_{BC} \cdot B^i(t) - k_{CB} \cdot C^i(t) \quad (2.2.20)$$

La forme de l'équation est la même que celle des cheveux. On peut ainsi suivre les mêmes étapes que pour les cheveux et trouver les constantes k_{CB} et k_{BC} . Elles sont respectivement de 0.044204 et de 0.0033211.

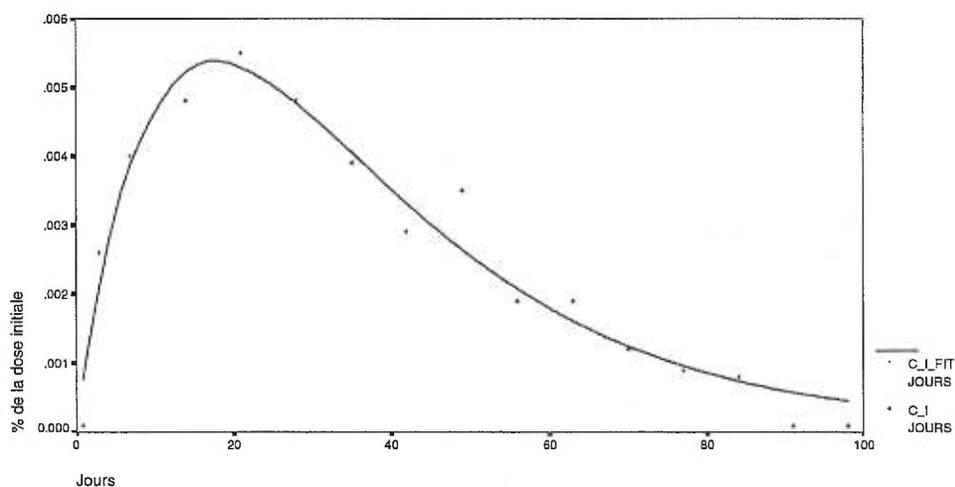


FIG. 2.2.5. La charge du cerveau ($C^i(t)$) en *i*-Hg et son estimation

2.2.4.7. La charge en *i*-Hg dans le foie

L'estimation par *QSSA* a été posée dans l'équation 2.2.5, il suppose une proportionnalité maintenue entre $B^o(t)$ et $L^i(t)$, on peut trouver par "fit" $\frac{d_{BL}}{k_L}$ puisqu'on connaît expérimentalement $L^i(t)$ et $B^o(t)$. Cette valeur est de 0.058188. On peut voir le résultat de ce "fit" dans le graphique 2.2.6.

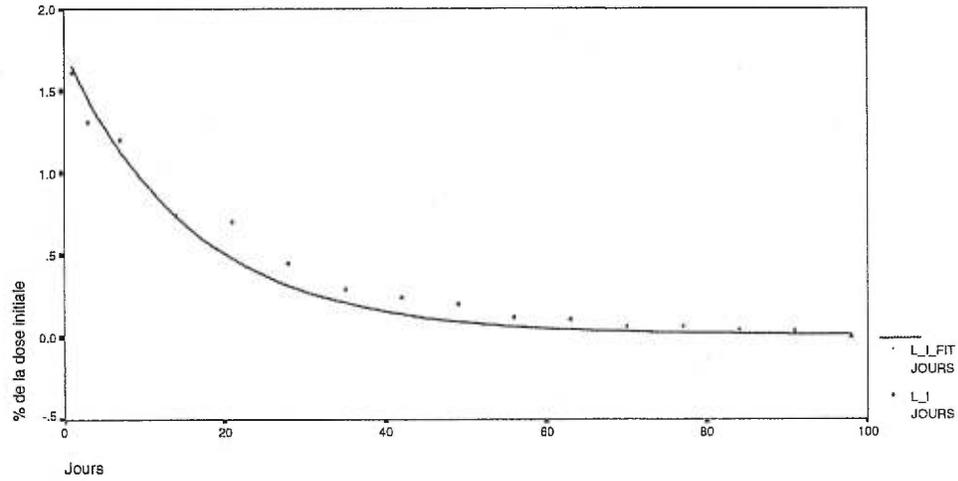


FIG. 2.2.6. La charge du foie ($L^i(t)$) en i -Hg et son estimation

2.2.4.8. La charge en i -Hg dans les fèces

Pour les fèces, si on néglige l'apport des cheveux ingérés, car c'est relativement une très petite quantité, on se retrouve avec l'équation suivante :

$$\frac{dF^i(t)}{dt} = k_{LF} \cdot L^i(t) + k_{BF} \cdot B^i(t) \quad (2.2.21)$$

En remplaçant $L^i(t)$ et $B^i(t)$ par leurs formes respectives, et en intégrant, on obtient une forme analytique pour $F^i(t)$:

$$F^i(t) = f \cdot \left[\frac{A}{\lambda_1} \cdot (e^{\lambda_1 t} - 1) + \frac{V - A}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right] + g \cdot \left[\left(\frac{A}{\lambda_1 + \gamma} \right) \left(\frac{e^{\lambda_1 t} - 1}{\lambda_1} + \frac{e^{-\gamma t} - 1}{\gamma} \right) + \left(\frac{V - A}{\lambda_2 + \gamma} \right) \left(\frac{e^{\lambda_2 t} - 1}{\lambda_2} + \frac{e^{-\gamma t} - 1}{\gamma} \right) \right] \quad (2.2.22)$$

où $f = \left(\frac{d_{BL}}{k_L} \right) [k_{LF} + k_{BF} \left(\frac{k_{LB}}{k_B} \right)]$ et $g = \left[\left(\frac{d_{BL}}{k_L} \right) \left(\frac{k_{LB}}{k_B} \right) \right] \left[\frac{k_{KB} \cdot k_{BK}}{k_B} \right] \cdot k_{BF} = b \cdot c \cdot k_{BF}$

Par "fit", on peut trouver f et g , soit 0.12295 et 0.00016722 respectivement.

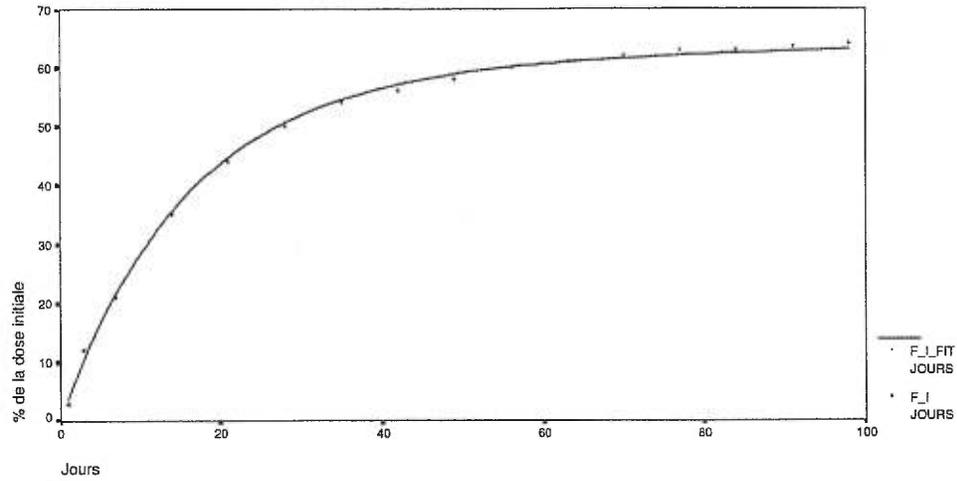


FIG. 2.2.7. La charge cummulative dans les fèces ($F^i(t)$) en i -Hg et son estimation

2.2.4.9. La charge en i -Hg dans l'urine

Il reste la forme analytique de U^i à connaître. Si on remplace $B^i(t)$ et $K^i(t)$ par les formes connues dans l'équation de l'urine, et que l'on intègre, on obtient :

$$\begin{aligned}
 U^i(t) = & h \cdot a \cdot \left[\left(\frac{A}{\lambda_1 + \gamma} \right) \left(\frac{e^{\lambda_1 t} - 1}{\lambda_1} + \frac{e^{-\gamma t} - 1}{\gamma} \right) \right. \\
 & \left. + \left(\frac{V - A}{\lambda_2 + \gamma} \right) \left(\frac{e^{\lambda_2 t} - 1}{\lambda_2} + \frac{e^{-\gamma t} - 1}{\gamma} \right) \right] + j \cdot \left[\frac{A}{\lambda_1} \cdot (e^{\lambda_1 t} - 1) + \frac{V - A}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right]
 \end{aligned}
 \tag{2.2.23}$$

où $h = k_{BU} \cdot \left(\frac{k_{KB}}{k_B} + \frac{k_{KV}}{k_{BU}} \right)$ et $j = k_{BU} \cdot b$. En faisant des "fits", on estime les valeurs pour h et j dont les valeurs respectives sont 0.0036688 et 0.00062112.

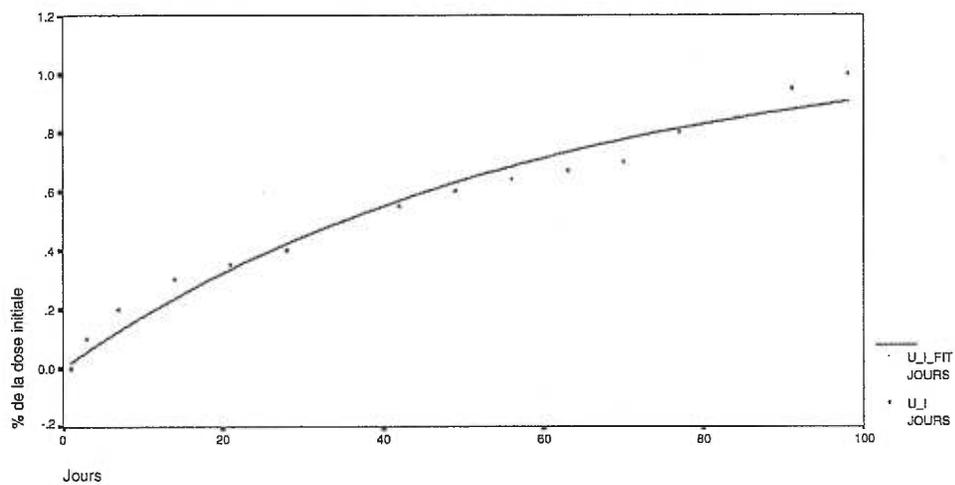


FIG. 2.2.8. La charge cummulative de l'urine ($U^i(t)$) en *i*-Hg et son estimation

VARIABLES	Valeurs(en jours^{-1})
<i>a</i>	0.0080036
<i>b</i>	0.0088808
<i>c</i>	0.0025016
<i>f</i>	0.12295
<i>g</i>	0.00016722
<i>h</i>	0.0036688
<i>j</i>	0.00062112
γ	0.018184

TAB. 2.2.2. Valeurs des paramètres obtenues par "fits" avec l'aide de SPSS

2.2.4.10. *Calculs algébriques pour trouver certaines constantes de transfert*

Maintenant que les valeurs des variables (a,b...) sont connues, il est possible d'effectuer des manipulations algébriques pour isoler des constantes de transfert. Par exemple, on a la relation $d_{BL} + d_{BC} = k_{QI} \cdot \mathcal{K}$. On suppose (ce qui est vérifiable a posteriori) que $d_{BL} \gg d_{BC}$, on a donc une valeur approximative pour $d_{BL} \cong k_{QI} \cdot \mathcal{K}$ puisque d_{BC} est négligeable. Grâce à cette dernière équation, on connaît d_{BL} et puisqu'on connaît déjà la fraction $\frac{d_{BL}}{k_L}$, on peut trouver k_L .

De plus, on est capable de trouver k_K ; on n'a qu'à additionner γ et c , puisque que $\gamma = k_K - \left(\frac{k_{BK}}{k_B}\right) \cdot k_{KB}$ et que $c = \left(\frac{k_{KB} \cdot k_{BK}}{k_B}\right)$. De même, on est capable d'isoler k_{BK} en effectuant $\frac{a}{b}$.

Une fois g trouvé, on peut facilement trouver k_{BF} , qui est égale à $\frac{g}{b-c}$. De plus, on remarque que $f = k_{LF} \left(\frac{d_{BL}}{k_L}\right) + k_{BF} \cdot b = k_{LF} \left(\frac{d_{BL}}{k_L}\right) + \frac{g}{c}$. On isole k_{LF} et on obtient $k_{LF} = \frac{[f - \frac{g}{c}]}{\frac{d_{BL}}{k_L}}$. Connaissant k_{LF} , on peut trouver k_{LB} car $k_{LB} = k_L - k_{LF}$. Avec d'autres manipulations algébriques, il est aussi possible de trouver k_B , k_{KB} , k_{BU} et k_{KU} . Ainsi, toutes les constantes de transfert sont estimées.

2.2.5. Test de cohérence

2.2.5.1. Premier test de cohérence

Toutes les valeurs précédentes pour les paramètres intermédiaires $\{a, b, c, f, g, h, j, \gamma\}$ ont été trouvées par “fit” en se basant sur les valeurs expérimentales. Or, ces valeurs possèdent possiblement des erreurs, il faut donc vérifier si les valeurs obtenues par “fits” sont cohérentes entre elles, compte tenu qu’elles font entrer de différentes façons les constantes de transfert recherchées. Par exemple, le premier test de cohérence consiste à vérifier si la somme des cinq constantes de sorties du sang correspond bien à k_B , c’est-à-dire qu’il faut vérifier si :

$$k_B = k_{BU} + k_{BK} + k_{BF} + k_{BC} + k_{BH}$$

en les remplaçant par leurs liens avec les paramètres intermédiaires, on obtient :

$$\frac{d_{BL} - f + \frac{g}{c}}{b} = \frac{j}{b} + \frac{a}{b} + \frac{g}{bc} + k_{BC} + k_{BH}$$

ou

$$\frac{d_{BL} - f - a - j}{b} = k_{BC} + k_{BH}$$

Ce test est le plus important des trois puisque k_B est à la base de plusieurs équations. Lorsqu’on fait ce test avec les paramètres déjà trouvés par “fits”, l’égalité ci-haute n’est pas tout à fait respectée, on arrive à une légère incohérence qui a été rétablie en modifiant deux valeurs. Des essais successifs, ont été effectués pour déterminer des valeurs de f et de g qui assurent la cohérence. Maintenant f vaut 0.1255 au lieu de 0.12295 et g vaut 0.000089 au lieu de 0.000167. Avec ces nouvelles valeurs, les constantes de transfert sont aussi légèrement modifiées.

2.2.5.2. Deuxième test de cohérence

Dans ce test, on se demande si la somme de ce qui sort du rein est égale à k_K :

$$k_K = k_{KU} + k_{KB}$$

c'est-à-dire que

$$\gamma + c = h - \frac{jc}{a} + (d_{BL} - f + \frac{g}{c}) \cdot \frac{c}{a}$$

ou bien que

$$\gamma - h = \frac{c}{a} [d_{BL} - f - j + \frac{g}{c} - a]$$

Cette égalité est assez bien satisfaite par les valeurs estimées, on n'a donc pas fait de modifications. Cette relation a moins d'impact que la première sur le modèle.

2.2.5.3. Troisième test de cohérence

On effectue le même type de test pour ce qui sort du foie :

$$k_L = k_{LB} + k_{LF}$$

Étant donné que l'on a déjà utilisé cette relation pour déterminer k_{LB} , on est par le fait même, assuré de la cohérence.

2.2.6. Détermination finale des constantes de transfert

Toutes ces constantes estimées préalablement, donnent une très bonne estimation des constantes de transfert réelles. Pour obtenir les valeurs finales, il faut par la suite modifier légèrement certaines constantes pour obtenir des "fits" un peu plus près de la réalité. Voici donc le tableau contenant les valeurs finales des constantes de transfert (voir table 2.2.3). Elles seront utilisées lors de la résolution numérique du système complet d'équations différentielles (voir chapitre 3).

Constantes de transfert	Valeurs (en $Jours^{-1}$)
d_{BL}	0.141339557
d_{BC}	0
k_L	2.42902
k_K	0.0224746
k_{BK}	0.90123
k_{BF}	3.9917
k_{LF}	1.5476
k_{LB}	0.89400
k_B	5.66567
k_{KB}	0.019
k_{BU}	0.069943
k_{KU}	0.0034746
k_{BH}	0.7
k_{HF}	0.00436
k_{CB}	0.052
k_{BC}	0.0028

TAB. 2.2.3. Valeurs finales des constantes de transfert qui seront utilisées dans le système d'équations différentielles

Chapitre 3

RÉSULTATS NUMÉRIQUES

Dans les sections précédentes, les approximations (QSSA) et les différents “fits” ont permis d’obtenir des valeurs estimées pour toutes les constantes de transfert entre les différents compartiments. Mais il importe de vérifier si toutes ces approximations et estimations des constantes de transfert constituent un ensemble cohérent eu égard aux données expérimentales. Puisqu’une fois les constantes déterminées, il est possible d’entrer ces valeurs dans la grande matrice et de faire “rouler” le système par méthode numérique. On dit “grande” matrice, puisque maintenant, on incorpore toutes les équations (organiques et inorganiques) dans un seul système. Sa dimension est de 11×11 . Voici ce système sous sa forme matricielle :

$$\begin{pmatrix} \frac{dB^o(t)}{dt} \\ \frac{dH^o(t)}{dt} \\ \frac{dU^o(t)}{dt} \\ \frac{dF^o(t)}{dt} \\ \frac{dL^i(t)}{dt} \\ \frac{dK^i(t)}{dt} \\ \frac{dH^i(t)}{dt} \\ \frac{dB^i(t)}{dt} \\ \frac{dF^i(t)}{dt} \\ \frac{dU^i(t)}{dt} \\ \frac{dC^i(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{elim} & \frac{k_{HQ}}{\mathcal{K}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{QH} \cdot \mathcal{K} & -k_{HQ} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{QU} \cdot \mathcal{K} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{QF} \cdot \mathcal{K} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ d_{BL} & 0 & 0 & 0 & -k_L & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_K & 0 & k_{BK} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_{HF} & k_{BH} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & k_{LB} & k_{KB} & 0 & -k_B & 0 & 0 & k_{CB} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & k_{LF} & 0 & k_{HF} & k_{BF} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{KU} & 0 & k_{BU} & 0 & 0 & 0 \\ d_{BC} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{BC} & 0 & 0 & -k_{CB} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} B^o(t) \\ H^o(t) \\ U^o(t) \\ F^o(t) \\ L^i(t) \\ K^i(t) \\ H^i(t) \\ B^i(t) \\ F^i(t) \\ U^i(t) \\ C^i(t) \end{pmatrix}$$

Dans ce chapitre, les résultats qui découlent de la solution numérique du système d'équations différentielles seront observés. Voyons maintenant les résultats de la comparaison des données expérimentales de Farris pour chacun des compartiments avec les résultats d'une résolution numérique du système d'équations différentielles. La plupart des résultats sont présentés sous forme graphique pour simplifier la comparaison entre les données expérimentales (les “*”) et les simulations (les courbes). Ce chapitre est divisé en deux sections, une pour les résultats pour le mercure organique (o-Hg), et l'autre pour la présentation des résultats pour le mercure inorganique (i-Hg), même s'ils sont le résultat d'une seule résolution numérique. Toutes les résolutions numériques ont été effectuées à l'aide du logiciel *Mathematica*.

3.1. RÉSULTATS POUR LE MERCURE ORGANIQUE (O-HG)

Voici les résultats numériques du système d'équations différentielles pour la charge en mercure organique dans le sang, les cheveux, l'urine et les fèces.

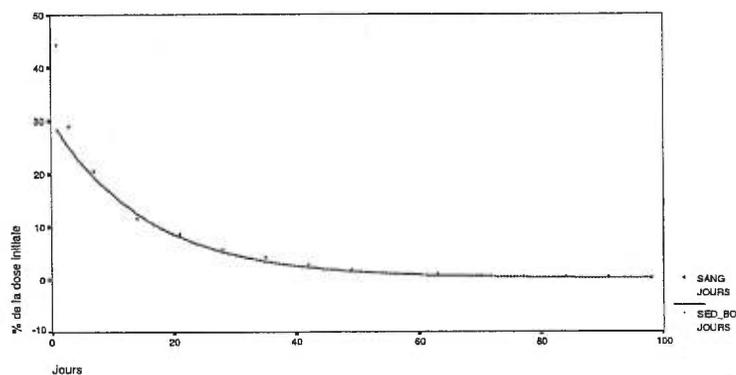


FIG. 3.1.1. Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour le sang ($B^o(t)$)

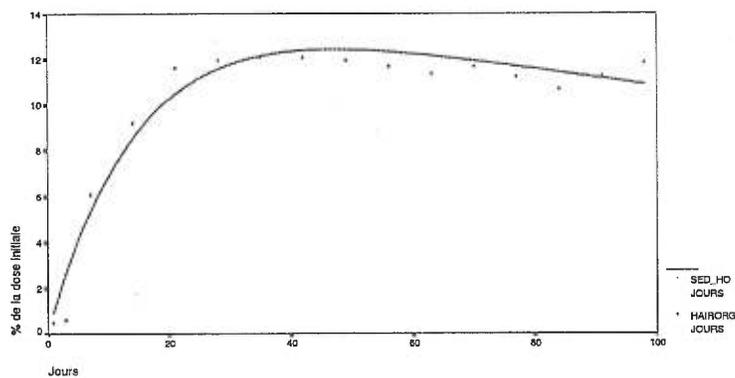


FIG. 3.1.2. Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour les cheveux ($H^o(t)$)

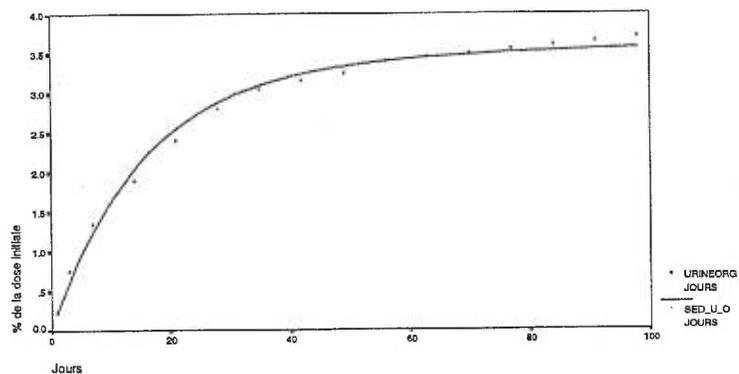


FIG. 3.1.3. Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour l'urine ($U^o(t)$)

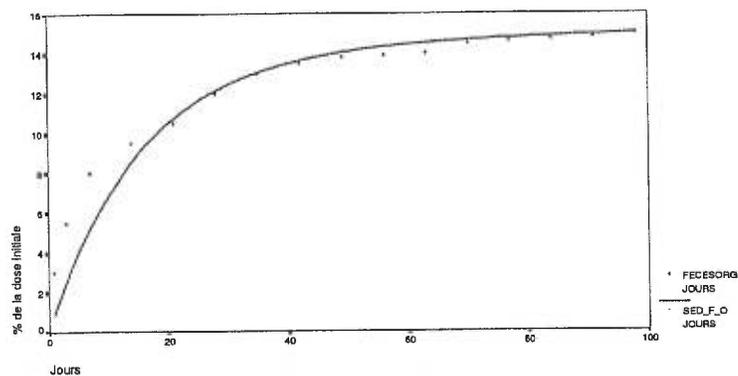


FIG. 3.1.4. Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour les fèces ($F^o(t)$)

3.2. RÉSULTATS POUR LE MERCURE INORGANIQUE (I-HG)

Voici les résultats numériques du système d'équations différentielles pour la concentration en mercure inorganique dans le sang, le foie, le rein, les cheveux, les fèces, l'urine et le cerveau, en mercure inorganique.

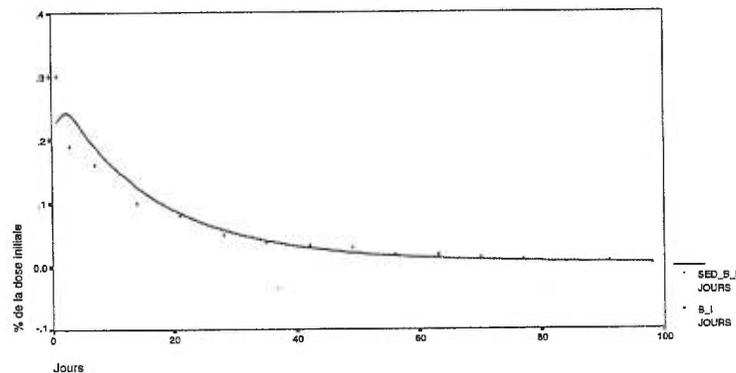


FIG. 3.2.1. Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour le sang ($B^i(t)$)

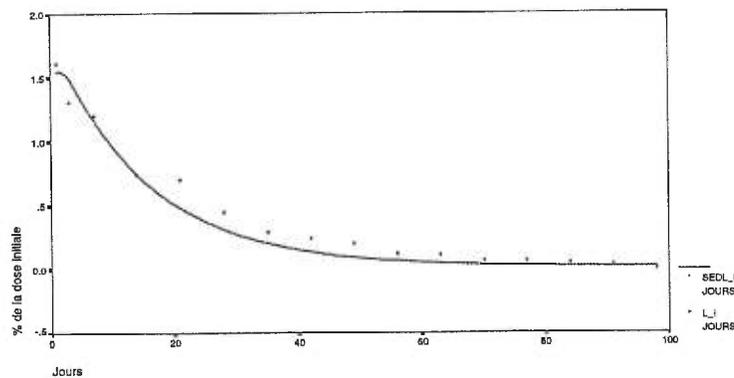


FIG. 3.2.2. Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour le foie ($L^i(t)$)

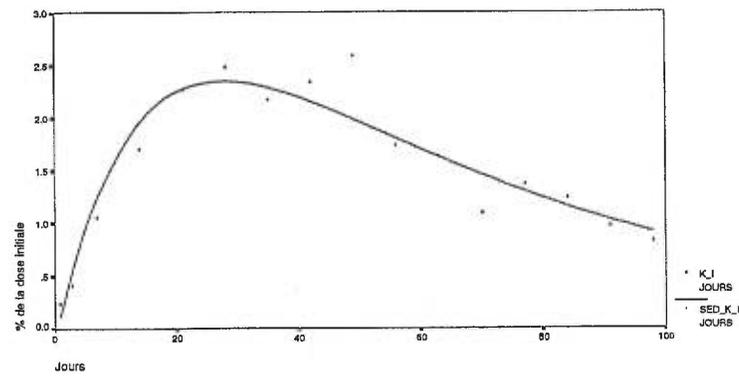


FIG. 3.2.3. Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour le rein ($K^i(t)$)

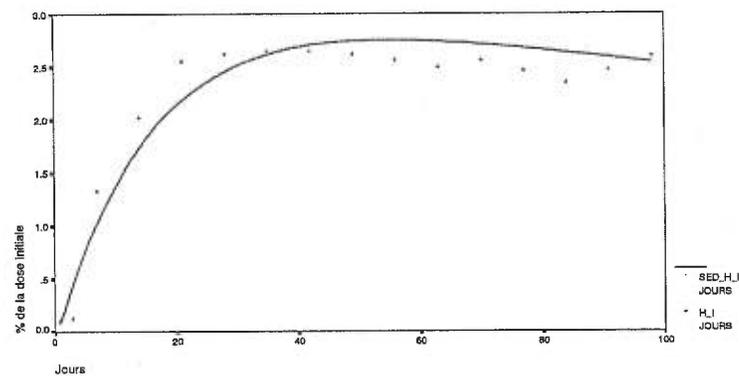


FIG. 3.2.4. Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour les cheveux ($H^i(t)$)

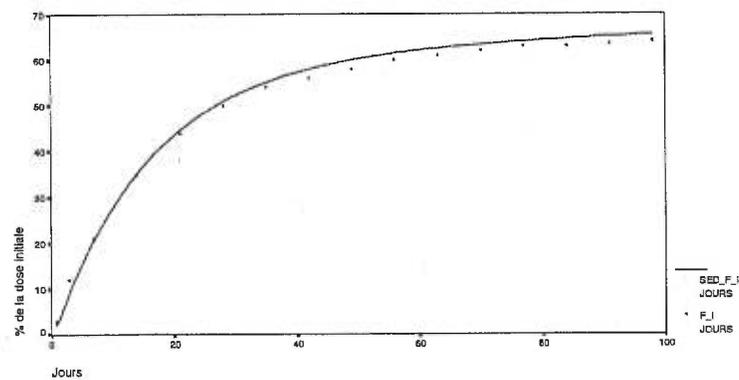


FIG. 3.2.5. Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour les fèces ($F^i(t)$)

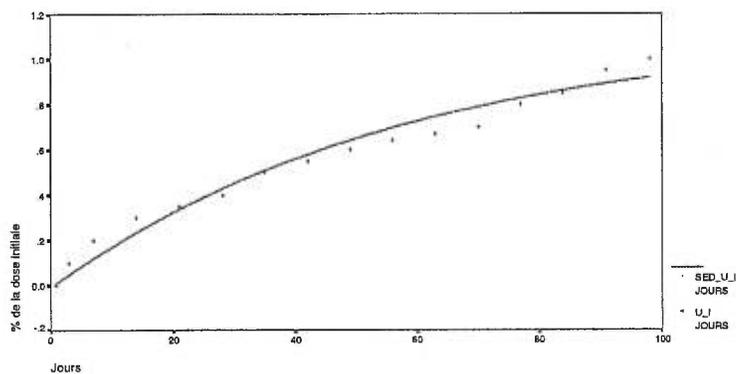


FIG. 3.2.6. Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour l'urine ($U^i(t)$)

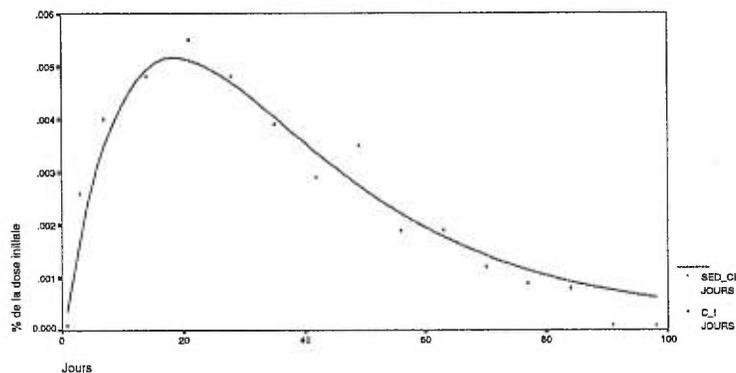


FIG. 3.2.7. Comparaison entre les résultats numériques du système d'équations différentielles et les points expérimentaux de Farris pour le cerveau ($C^i(t)$)

3.3. RETOUR AUX VALEURS NON-TRANSFORMÉES DE FARRIS

Dans la section précédente, on a présenté les résultats numériques sous forme de la charge dans chaque compartiment (en % de la dose administrés). Il est possible aussi de présenter tous ces résultats sous forme de concentrations, c'est-à-dire en pourcentage de la dose par gramme d'organe, simplement en divisant par le poids de l'organe. Cette approche permet de comparer directement avec les valeurs de Farris. Voici les valeurs, numériques et expérimentales, en concentration de mercure inorganique pour le rein. Il aurait été possible, mais redondant, de présenter tous les autres compartiments de la même façon. Les résultats sous cette forme sont aussi convaincants.

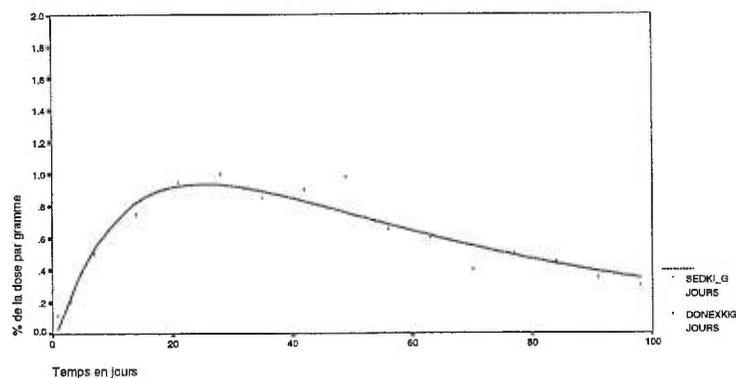


FIG. 3.3.1. Comparaisons entre les données expérimentales non-transformées de Farris pour le rein (en % de la charge par gramme de l'organe étudié) et les résultats numériques du système d'équations différentielles

3.4. COMPARAISON ENTRE LES “FITS” ET LES RÉSULTATS NUMÉRIQUES

Pour la partie touchant le mercure organique, les “fits” et les résultats numériques sont totalement superposés, puisqu’aucune approximation mathématique (de style *QSSA*) n’a été appliquée dans cette section (voir graphique 3.4.1).

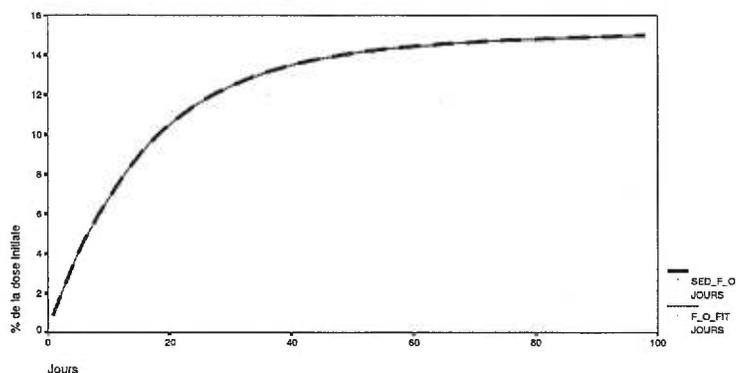


FIG. 3.4.1. Comparaison entre le “fit” en mercure organique dans les fèces ($F^o(t)$) et les résultats numériques

Toutefois, dans la partie consacrée au mercure inorganique, plusieurs approximations avaient été effectuées pour permettre le découplage des équations différentielles et la détermination des paramètres par fit. Trois approximations *QSSA* ont été faites. On constate que ces approximations étaient justifiées puisque les résultats numériques du système 11 X 11 (voir 3.2.7) sont très proches des “fits” proposés (voir graphique 3.4.2).

3.5. DISCUSSION DES RÉSULTATS NUMÉRIQUES

Comme on peut le constater, les résultats numériques de la résolution du système d'équations différentielles coïncident très bien avec les valeurs expérimentales de Farris. Étant donné que ces résultats sont très satisfaisants, il est

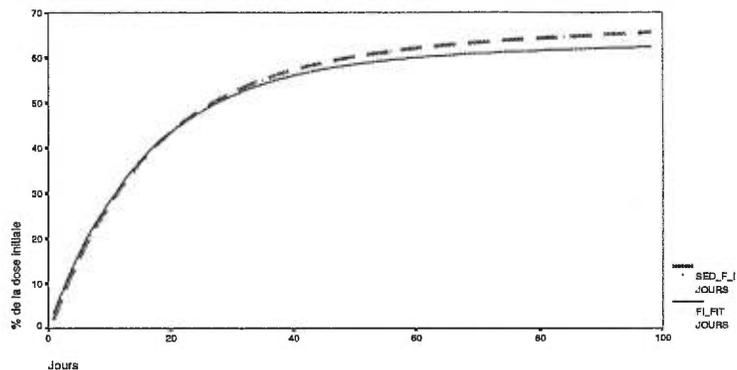


FIG. 3.4.2. Comparaison entre le "fit" en mercure inorganique dans les fèces ($F^i(t)$) et les résultats numériques de la solution du système 11 X 11

possible de conclure que les hypothèses de *QSSA* ainsi que les estimations faites, étaient justifiées. Car dans le cas contraire, c'est-à-dire si les approximations de *QSSA* n'avaient pas été justifiées, les résultats de la résolution numérique auraient été très différents des points expérimentaux. Par conséquent, on peut conclure que le modèle développé est bon pour prédire la variation de la concentration dans les organes cibles en fonction du temps suite à une dose unique.

Chapitre 4

SCÉNARII

Dans ce chapitre, divers scénarii d'exposition seront présentés. Dans les chapitres précédents, la discussion et le développement de ce projet portaient sur la modélisation, suite à une seule dose de mercure organique absorbée rapidement. Ce premier scénario a déjà été discuté, il s'agit de celui où l'on suivait l'élimination du mercure dans le temps, suite à une dose unique (voir chapitre 2). Le deuxième scénario discuté consiste à donner une dose quotidienne sur un long laps de temps, cette situation est dite d'exposition chronique. Étant donné que les constantes d'élimination s'échelonnent sur plusieurs jours, on peut considérer que la dose quotidienne s'approche d'un apport continu et constant dans le temps. Le troisième scénario que l'on analysera, consiste à donner une dose à intervalles réguliers (par exemple, une dose à tous les 10 jours).

4.1. EXPOSITION CHRONIQUE

On considère une situation où une dose quotidienne de o-Hg est donnée et on simule numériquement l'évolution de chacun des compartiments sur un long laps de temps (800 jours). La dose quotidienne donnée est posée égale à l'unité, celle-ci est absorbée dans l'ensemble du corps et se retrouve comme charge sanguine à raison de $\frac{1}{\kappa}$ car $B^o(t) = \frac{1}{\kappa} \cdot Q^o(t)$. Le but de cette simulation est d'établir le niveau plafond atteint dans les organes en état stationnaire. Ce qui entre dans l'organe

est alors égal à ce qui en sort par excrétion ou par déméthylation. Évidemment, les compartiments de sorties (urine, fèces) n'atteindront jamais un point stationnaire (ou un plateau) tant que la dose quotidienne sera administrée puisqu'ils sont essentiellement cumulatifs. Leurs suivis n'étant plus intéressants, le système d'équations différentielles peut être réduit de 11 à 7 ($F^o(t)$, $U^o(t)$, $F^i(t)$, $U^i(t)$ sont retirés). Le système d'équations différentielles est aussi modifié pour inclure une partie non-homogène (apport en o-Hg quotidien).

Voici les résultats présentés graphiquement de l'évolution des charges en fonction du temps sur 800 jours (voir graphique 4.1.1 et 4.1.2). Il est facile de remarquer visuellement, que rapidement des plateaux s'installent.

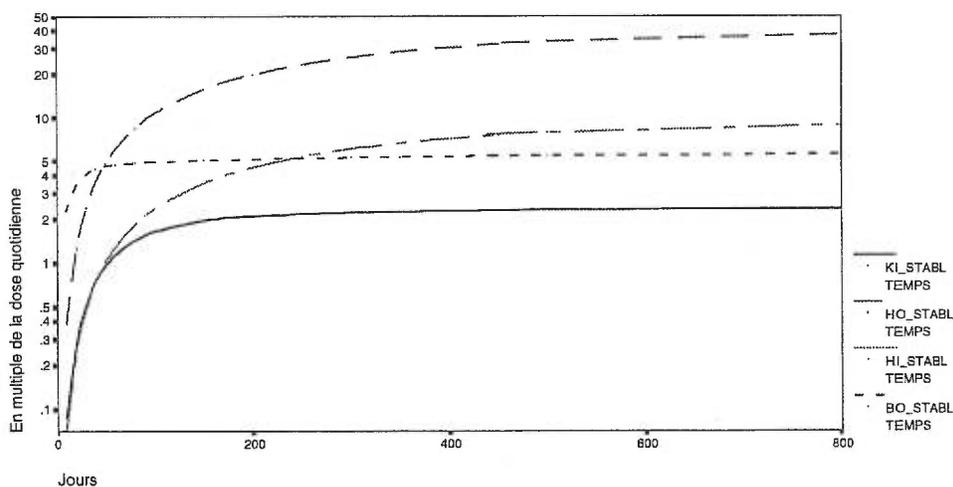


FIG. 4.1.1. L'évolution des charges en mercure organique et inorganique dans le sang, les cheveux, et le rein suite à une exposition chronique au o-Hg

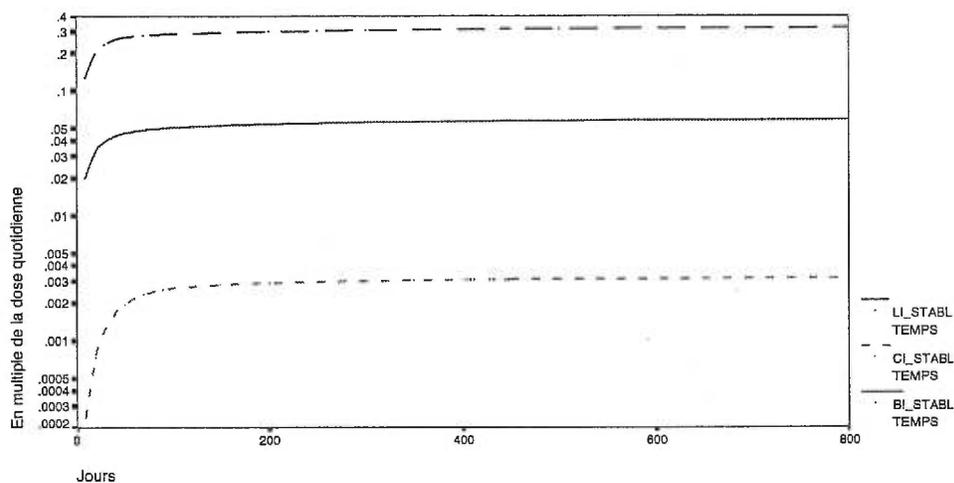


FIG. 4.1.2. L'évolution des charges en mercure inorganique dans le sang, le cerveau et le foie suite à une exposition chronique au *o*-Hg

4.1.1. Valeurs stationnaires

Si l'on veut connaître les valeurs stationnaires, il faut que les dérivées soient nulles. Il faut donc résoudre : $\mathcal{M} \cdot \vec{x} + \vec{a} = 0$, où \vec{a} est la partie non-homogène. Ce qui est équivalent au système matriciel suivant :

$$\begin{pmatrix} k_{elim} & \frac{k_{HQ}}{\mathcal{K}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{QHK} & -k_{HQ} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ d_{BL} & 0 & -k_K & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -k_K & 0 & k_{BK} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -k_{HF} & k_{BH} & 0 \\ 0 & 0 & k_{LB} & k_{KB} & 0 & -k_B & k_{CB} \\ d_{BC} & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{BC} & -k_{CB} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} B^o(t) \\ H^o(t) \\ L^i(t) \\ K^i(t) \\ H^i(t) \\ B^i(t) \\ C^i(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{1}{\mathcal{K}} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Les valeurs stationnaires pour chacun des compartiments concernés se trouvent dans la table 4.1.1. Ces valeurs stationnaires ont été calculées au temps 800 jours. En théorie les valeurs stationnaires devraient être calculées au temps infini, mais étant donné que la demie-vie est de 10.85 jours ($\frac{\ln 2}{k_{elim}} = \frac{0.693}{0.06386}$), on peut considérer que l'état stationnaire est presque atteint à 800 jours. Elles ont été obtenues grâce au logiciel *Mathematica*. On peut remarquer que certains compartiments saturent plus rapidement que d'autres, cela peut s'expliquer par le fait que leurs constantes de sorties sont plus grandes que celles des autres compartiments.

Compartiment	Valeurs stationnaires
$B^o(t)$	5.53533
$H^o(t)$	37.9661
$B^i(t)$	0.0587354
$H^i(t)$	8.96387
$C^i(t)$	0.00316044
$K^i(t)$	2.35101
$L^i(t)$	0.322085

TAB. 4.1.1. Valeurs des points stationnaires suite à une exposition chronique au o-Hg après 800 jours d'exposition (en multiple de la dose quotidienne)

4.2. EXPOSITION À INTERVALLES RÉGULIERS

Comme mentionné dans l'introduction, l'ingestion de poisson est la principale source de contamination au mercure organique. Il serait donc intéressant de discuter d'un scénario où la dose serait ingérée de façon sporadique (par exemple manger du poisson une fois tous les 10 jours). Dans ce scénario-ci, l'apport en

mercure organique n'est pas constant et continu, il dépend du temps. On a donc défini une fonction qui décrit l'apport en fonction du temps :

$$a(t) = \begin{cases} \frac{1}{k} & \text{si } t=0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Le système à résoudre est donc : $\frac{d\vec{x}}{dt} = \mathcal{M} \cdot \vec{x} + \vec{a}(t)$

4.2.1. Résultats graphiques

Voici les résultats graphiques qui représentent les variations des concentrations dans le sang en mercure organique et inorganique. Ici aussi, on peut remarquer qu'un certain plateau s'installe lorsque la dose administrée à intervalle de 10 jours s'approche de la dose éliminée durant cet intervalle. On voit que la concentration monte graduellement, et de plus en plus haut à chaque nouvelle dose, jusqu'à atteindre un plateau.

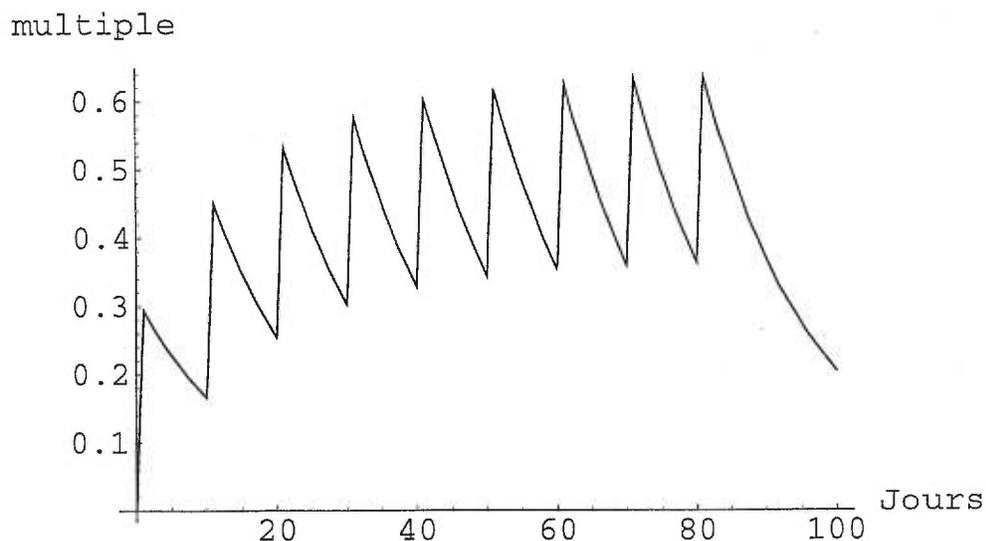


FIG. 4.2.1. L'évolution de la charge sanguine en mercure organique suite à une exposition aux 10 jours au o-Hg (en multiple de la dose sporadique)

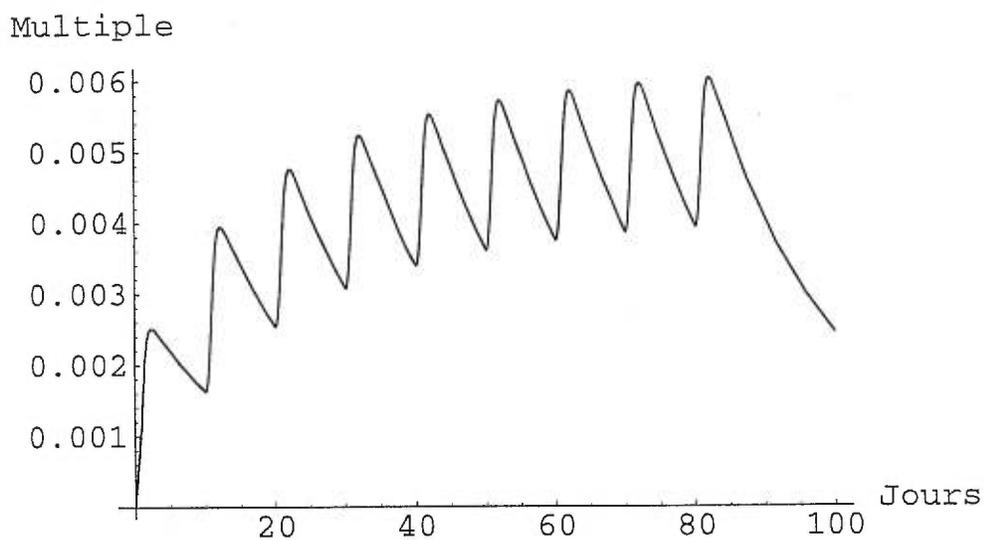


FIG. 4.2.2. L'évolution de la charge sanguine en mercure inorganique suite à une exposition aux 10 jours au o-Hg (en multiple de la dose sporadique)

Si l'intervalle entre les doses est augmenté (par exemple, une dose à tous les 40 jours), on remarque que la concentration dans le sang redescend presque au niveau de départ (voir graphique 4.2.3). Ce qui est normal puisque la demie-vie est de 10.85 jours.

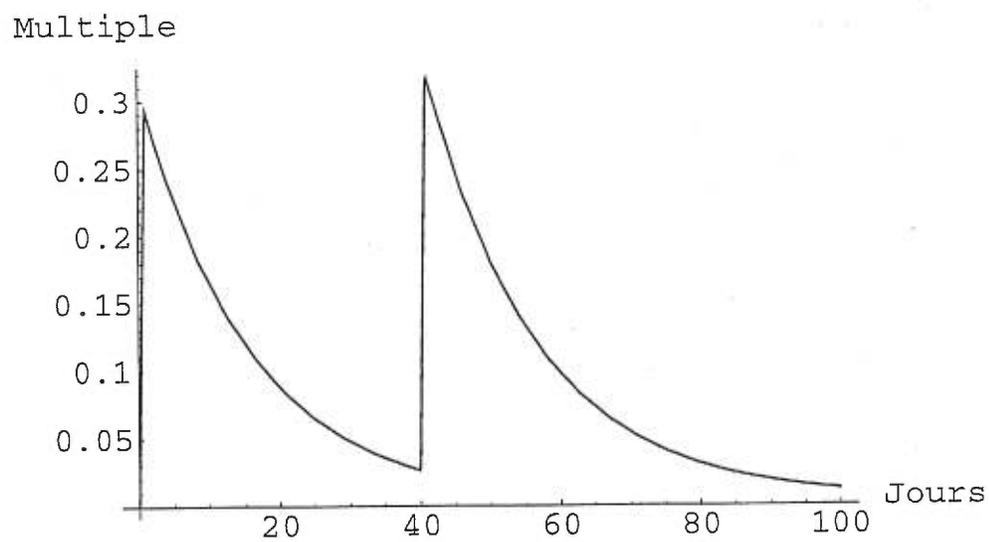


FIG. 4.2.3. L'évolution de la charge sanguine en mercure organique suite à deux doses espacées de 40 jours (en multiple de la dose sporadique)

Chapitre 5

DISCUSSION

Dans ce chapitre, le résumé et les conclusions, les points forts et les limites du modèle, ainsi que les possibles avenues de développement seront discutés.

5.1. RÉSUMÉ DES MÉTHODES ET DISCUSSION DES RÉSULTATS

Il est important de souligner que tout notre modèle a été conçu à partir des données expérimentales de Farris [6]. Évidemment, ces données comportent des erreurs (d'expérimentation, de mesure, de manipulation...). Ces erreurs n'ont pas été prises en compte lors de la démarche de modélisation, les intervalles de confiance sur les données étant assez grands. Néanmoins, le modèle s'ajuste très bien aux données expérimentales moyennes; c'est-à-dire que les "fits" développés ainsi que les résultats numériques sont très proches des données expérimentales (voir chapitre 3). De plus, les "fits" d'une part et résultats numériques du système complet d'autre part, sont très proches les uns des autres, ce qui veut dire que toutes les estimations qui passaient par l'approximation *QSSA*, et les réductions effectuées lors du processus de recherche des constantes, étaient justifiées. Pour la partie sur le mercure organique, "fits" et résultats numériques sont totalement superposés puisqu'aucune approximation n'a été effectuée. Toutefois, pour la partie sur le mercure inorganique, puisque plusieurs approximations avaient été effectuées afin de pouvoir estimer les paramètres, on obtient parfois des résultats

numériques du système complet légèrement différents des "fits" faits à partir des approximations.

La méthode compartimentale utilisée, a permis de simplifier considérablement le modèle. Principalement dans la partie sur le mercure organique, où le compartiment $Q^o(t)$, qui représente la charge corporelle totale à l'exclusion des cheveux, a été utilisé. Les échanges entre le sang et les autres organes sont relativement rapides, un équilibre dynamique des charges est vite atteint entre le sang et chacun des autres organes. On peut alors déduire que la charge totale dans le corps est proportionnelle à $B^o(t)$. De plus, les données de Farris étant très complètes, il a été possible d'estimer toutes les constantes de transfert séparément.

Le modèle pour la partie sur le mercure inorganique a été plus difficile à réaliser puisqu'il y avait beaucoup plus de compartiments à décortiquer et donc de paramètres à déterminer. Un grand compartiment $Q^i(t)$, représentant la charge totale en i-Hg analogue à $Q^o(t)$, n'était pas applicable car il a été établi que la rétention de i-Hg de certains organes cibles (rein, foie, cerveau) ne permettait pas d'établir une relation de proportionnalité entre $B^i(t)$ et $Q^i(t)$. Il est nécessaire de bien distinguer les charges dans les organes cibles. Par exemple, il est primordial d'isoler la charge en i-Hg du cerveau, afin de mesurer les effets neurotoxiques potentiels. De même, la charge en i-Hg du rein est importante à connaître puisque les effets néphrotoxiques du mercure sont importants. Lorsqu'on observe les résultats graphiques pour le i-Hg, on remarque qu'il y a une accumulation du mercure i-Hg dans certains compartiments.

5.2. POINTS FORTS ET LIMITES DU MODÈLE

Les avantages du modèle sont multiples, mais le plus intéressant est que le modèle est universel. Il est universel puisqu'il peut s'appliquer à tout autre mammifère, y compris l'être humain avec une détermination adéquate des constantes de transfert. De plus, les simulations de doses administrées et leurs fréquences peuvent être variées à notre guise (voir chapitre 4: Scénarii). Le modèle peut donc être utilisé pour prédire les concentrations en mercure dans les organes, en fonction de l'exposition reçue, et ainsi prédire les effets probables sur la santé lorsque la relation "concentration en mercure de l'organe et effet" est connue.

Toutes les valeurs des constantes ont été déterminées par raisonnements mathématiques (valeurs propres, équations couplées, équations de cohérence...) et non par essais et erreurs ou par ajustement visuel. Notre modèle est donc relativement robuste, puisqu'il ne dépend pas de valeurs fixées par essais et erreurs sauf pour des ajustements mineurs afin d'assurer des relations de cohérence.

Les résultats obtenus avec ce système d'équations différentielles sont très concluants. Ce modèle a même été validé avec des données expérimentales sur les rats provenant de plusieurs autres auteurs: Norseth and Clarkson (1970) [9], Thomas et al. (1986, 1987) [14] [15] et Magos and Butler (1976)[8]. Les résultats de ces auteurs sont concordants avec les résultats de notre système d'équations différentielles.

La principale limite du modèle touche certaines charges ou certaines constantes de transfert qui demeurent inconnues étant donné le regroupement de certains compartiments (exemple $Q^o(t)$). Par exemple, la charge contenue dans le compartiment "reste" en fonction du temps, de même que les constantes k_{BR} et k_{RB} , demeurent inconnues lorsqu'une simulation est effectuée. Heureusement, la connaissance de cette charge ou concentration a peu d'importance dans l'étude

de la toxicité de ces substances chez les mammifères. Nous considérons que les compartiments les plus physiologiquement importants sont simulés correctement.

5.3. POSSIBILITÉS D'AMÉLIORATIONS DU MODÈLE DÉVELOPPÉ

Dans ce mémoire, le modèle s'applique uniquement au rat. Toutefois, il serait intéressant de connaître les applications du modèle chez l'humain. Le modèle pour l'humain est présentement en développement par l'équipe de recherche *Brunet et Carrier*. Les seuls changements nécessaires touchent la valeur des constantes de transfert qui sont souvent différentes puisque certains métabolismes humains ont des vitesses différentes de ceux du rat. Par exemple, la déméthylation dans le foie ne s'effectue pas au même rythme chez l'humain que chez le rat. La méthodologie utilisée dans ce texte, pourrait être utilisée pour l'analyse de plusieurs autres métaux toxiques présents dans l'environnement.

5.4. CONCLUSION

L'objectif de ce mémoire est donc pleinement atteint, puisqu'à l'aide du modèle développé, nous sommes capables de prévoir les concentrations en mercure dans chacun des organes cibles. Entre autres, il est possible de prévoir la concentration dans le cerveau en mercure inorganique suite à une exposition au méthyle mercure, et ainsi prévoir les effets neurotoxiques associés à cette exposition.

Espérons que ce genre d'étude pourra faire avancer la compréhension de la cinétique du mercure, pour que des tragédies, telles que celle de Minamata, ne se reproduisent jamais.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. AMIN-ZAKI, S. ELHASSANI, M.A. MAJJEED, T.W. CLARKSON, R.A. DOHERTY, M.R. GREENWOOD ET T. GIOVANOLI-JAAKUBCZAK, Perinatal Methylmercury Poisoning in Iraq, *A.M. J. Dis. Child.*, vol.130, p.1070-1076, 1976.
- [2] F. BAKIR, S. DAMLUJI, L. AMIN-ZAKI, H.I. DHAHIR, T.W. CLARKSON, J.C. SMITH ET R.A. DOHERT, Methylmercury Poisoning in Iraq, *Science*, vol. 181, p.230-241, 1973.
- [3] G. CARRIER ET R. BRUNET, A Toxicokinetic Model to Assess the Risk of Azinphosmethyl Exposure in Human through Measures of Urinary Elimination of Alkylphosphates, *Toxicological sciences*, vol. 47, p.23-32, 1999.
- [4] G. CARRIER, R. BRUNET ET J. BRODEUR, Modeling of the Toxicokinetics of Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans in Mammalians, Including Humans, 1) Nonlinear Distribution of PCDD/PCDF Body Burden between Liver and Adipose Tissues, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol.131, p.253-266, 1995.
- [5] G. CARRIER, R. BRUNET ET J. BRODEUR, Modeling of the Toxicokinetics of Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans in Mammalians, Including Humans, 2) Kinetics of Absorption and Disposition of PCDDs/PCDFs, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol.131, p.267-276, 1995.
- [6] 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.
- [7] T.G. KERSHAW, P.H. DHAHIR ET T.W. CLARKSON, The Relationship Between Blood Levels and Dose of Methylmercury in Man, *Archives of Environmental Health*, vol.35 no 1, 1980.
- [8] L. MAGOS ET W.H. BUTLER, The Kinetics of Methylmercury Administered Repeatedly to Rats, *Arch. Toxicol.*, vol. 35, 25-39, 1976.

- [9] T. NORSETH ET T.W. CLARKSON, Studies on the Biotransformation of ^{203}Hg -labeled Methyl Mercury Chloride in Rats, *Arch. Environ. Health*, vol. 21, 717-727, 1970.
- [10] L.A. SEGEL ET M. SLEMROD, The Quasi-Steady State Approximation: a Case Study in Perturbation, *SIAM Review*, vol.31, p.446-476, 1989.
- [11] J. SHERLOCK, J. HISLOP, D. NEWTON, G. TOPPING ET K. WHITTLE, Elevation of Mercury in Human Blood from Controlled Chronic Ingestion of Methylmercury in Fish, *Human Toxicology*, vol.3, p.117-131, 1984.
- [12] J.C. SMITH, P.V. ALLEN, M.D. TURNER, B. MOST, H.L. FISHER ET L.L. HALL, The Kinetics of Intravenously Administered Methyl Mercury in Man, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 128, p.251-256, 1994.
- [13] J. SUNDBERG, S. JONSSON, M.O. KARLSSON, I.P. HALLÉN ET A. OSKARSSON, Kinetics of Methylmercury and Inorganic Mercury in Lactating and Nonlactating Mice, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 151, p.319-329, 1998.
- [14] D.J. THOMAS, H.L. FISHER, M.R. SUMLER, A.H. MARCUS, P. MUSHAK ET L.L. HALL, Sexual Differences in the Distribution and Retention of Organic and Inorganic Mercury in Methyl Mercury-treated Rats, *Environ. Res.*, vol. 41, 219-234, 1986.
- [15] D.J. THOMAS, H.L. FISHER, M.R. SUMLER, A.H. MARCUS, P. MUSHAK ET L.L. HALL, Sexual Differences in the Excretion of Organic and Inorganic Mercury by Methyl Mercury-treated Rats, *Environ. Res.*, vol. 43, 203-216, 1987.
- [16] T. TSUBAKI ET K. IRUKAYAMA, *Minamata Disease: Methylmercury Poisoning in Minamata and Nigata, Japan*, Elsevier Scientific, New York, 1977.
- [17] K. WARFVINGE, J. HUA ET M. BERLIN, Mercury Distribution in the Rat Brain after Mercury Vapor Exposure, *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 117, p.46-52, 1992.