

Les modèles physiologiques

Généralités

Développement d'un modèle physiologique

Bibliographie

1 Généralités

Nous avons vu que les modèles les plus utilisés en pharmacocinétique sont les modèles compartimentaux ; ils ont été développés pour répondre à une contrainte pratique qui est l'impossibilité d'avoir des informations autres que les concentrations plasmatiques et urinaires de l'analyte étudié.

Une telle approche ne peut pas apporter d'informations sur les cinétiques locales (tissulaires), sur les répercussions des altérations physiologiques (ex : hémorragie) ou encore permettre des extrapolations interspécifiques car les modèles compartimentaux sont définis mathématiquement à partir des données plasmatiques (a posteriori) et non à partir de considérations anatomiques, physiologiques, biochimiques... (a priori). Cela a conduit à développer une autre catégorie de modèles beaucoup plus compliqués, appelés modèles physiologiques (Physiologie Pharmacokinetic Models, Physiologically-based Pharmacokinetic Models). Ils font appel aux données anatomiques (poids des différents tissus), aux débits sanguins locaux, et aux différents coefficients de partage entre les tissus et le sang. Si nécessaire, ils peuvent prendre en compte d'autres informations, comme la liaison aux protéines plasmatiques, les capacités enzymatiques d'un organe épurateur, les paramètres respiratoires pour les substances inhalées etc.

Les deux objectifs principaux de ces modèles sont :

- (i) de réaliser des **simulations** afin de tester des hypothèses (ex : quelle est l'influence d'une réduction de débit sanguin hépatique au cours de l'exercice sur les concentrations plasmatiques de l'analyte ? Quelles sont les répercussions de l'obésité sur la durée d'anesthésie avec le penthiobarbital ? Quelle est l'influence d'une réduction de la fixation aux protéines plasmatiques sur l'accumulation de l'analyte dans une tumeur ? etc.
- (ii) réaliser des **extrapolations** d'une espèce à l'autre, ou encore de l'*in vitro* à l'*in vivo*..).

Cette approche modélisatrice est très utilisée en cancérologie et en toxicologie (risk assessment). Elle est actuellement peu utilisée en pharmacologie mais elle

semble connaître un regain d'intérêt dans la découverte et le développement de nouveaux médicaments (voir l'article de Parrot et al. 2005). Sur le plan historique, le premier modèle pharmacocinétique proposé dans la littérature était d'essence physiologique (Teorell 1937, Arch. Intern. Pharmacodyn. 57 : 205-240). Teorell avait représenté l'organisme par 5 compartiments (le système circulatoire, le site d'administration, le sang, le rein et l'organe d'élimination). Nos conceptions actuelles reposent largement sur les travaux de Bischoff et Brown (Chem. Eng. Progr. Symp. Ser. 1966, 62 : 32-45). De nombreuses revues ont été rédigées sur ce sujet, (voir les références bibliographiques à la fin de ce chapitre).

Pour plus d'informations sur ce sujet vous pouvez consulter le site www.pbpk.org.

2 Développement d'un modèle physiologique

Le développement d'un modèle physiologique se fait en 7 étapes :

- (i) sélection des compartiments devant intervenir dans le modèle
- (ii) définition de l'architecture du modèle (flow diagram)
- (iii) écriture mathématique du modèle (équation des bilans massiques ou Mass balance)
- (iv) estimations des paramètres du modèle
- (v) résolution du système
- (vi) validation du modèle
- (vii) utilisation du modèle

Nous allons reprendre chacune de ces étapes.

2.1 - La sélection des compartiments

La sélection des compartiments devant figurer dans le modèle est une étape essentielle dans sa construction ; cette sélection fait appel à des critères biologiques. Pour que le modèle soit pertinent, il doit considérer les organes qui sont :

(i) impliqués dans la **distribution** de l'analyte ; c'est ainsi que pour une anesthésie avec un barbiturique, les muscles et le tissu adipeux seront représentés.

(ii) les **sites d'élimination** ; pour tous ces modèles, le foie et le rein sont représentés. S'il existe une modalité particulière d'élimination (ex : cycle entérohépatique), il sera pris en compte.

(iii) les **sites d'action** (pharmacodynamique, toxique). Ils seront sélectionnés en fonction de la molécule étudiée et en fonction des objectifs de la modélisation. C'est ainsi que dans le modèle du méthotrétate, un anticancéreux, la moelle osseuse a été individualisée par un compartiment car elle est un site de toxicité.

Dans un modèle pour la digoxine, on individualisera le coeur qui est le site d'action.

(iv) les **fluides facilement accessibles** et pour lesquels on aura de l'information ; le sang veineux est systématiquement représenté ; le sang artériel peut être pris en compte ; c'est le cas lorsque le poumon joue un rôle métabolique significatif car, les concentrations sanguines veineuses et artérielles seront différentes.

Il est à noter que tous les tissus n'ont pas à être représentés ; c'est ainsi que si l'analyte n'est pas lipophile, on pourra ignorer le tissu adipeux. Pour ces tissus non individualisés, on peut procéder à des regroupements et les matérialiser sous la forme d'un compartiment agrégé (lumped compartment) qui représentera globalement l'ensemble des tissus pour lesquels la vitesse d'équilibration est à peu près la même ; c'est ainsi que certains modèles comportent un compartiment à équilibration rapide et un compartiment à équilibration lente. Si le regroupement arrive à ne définir que 2 ou 3 compartiments au total, on se retrouve dans un cas de figure analogue aux modèles compartimentaux.

2.2 - L'architecture du modèle (diagram flow)

Lorsque les différents compartiments (organes) sont sélectionnés, on dessine un plan pour les relier. Ce plan respecte les données anatomiques en matière de circulation sanguine. La figure 1 montre un modèle classique comportant peu de compartiments ; la figure 2 montre un modèle plus compliqué visant à expliquer la toxicité foetale d'un médicament.

Figure 1 : exemple d'organisation pour un modèle physiologique. Dans ce modèle, les poumons sont représentés ce qui implique de distinguer le sang veineux du sang artériel ; le foie est l'organe d'élimination (V_{max} , K_m). On notera qu'aucune élimination n'est prévue à partir du rein. Les débits sanguins sont notés Q (Q_{total} , $Q_{BR}...$).

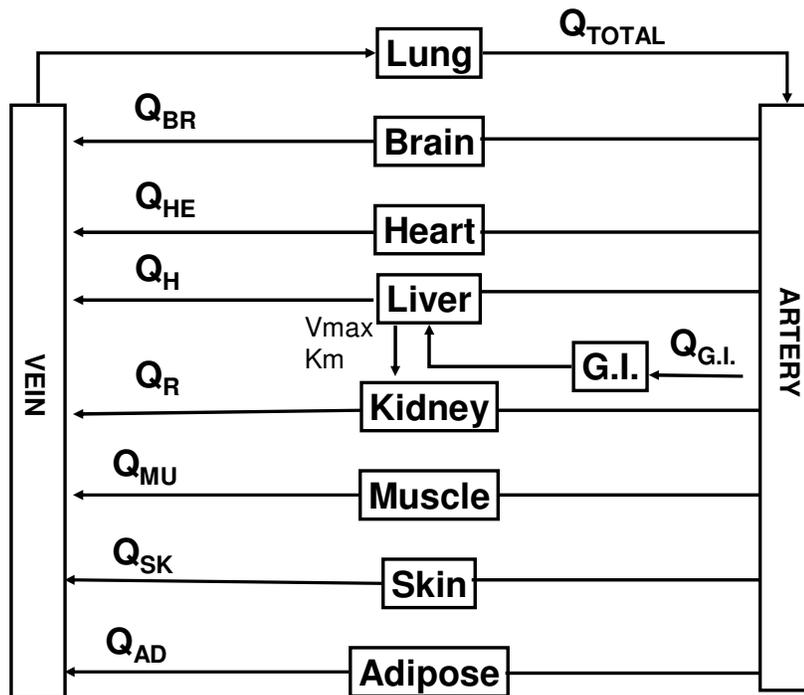


Figure 2 : modèle physiologique construit en vue d'étudier la toxicité foetale.

A perfusion rate-limited physiological model used to characterize tetracycline pharmacokinetics in the pregnant rat. Note that the mother and fetus are linked both anatomically and physiologically. Refer to the original reference for a description of the model and a key to the symbols (Olanoff and Anderson (1980). Reproduced by courtesy of the Plenum Publishin Co).

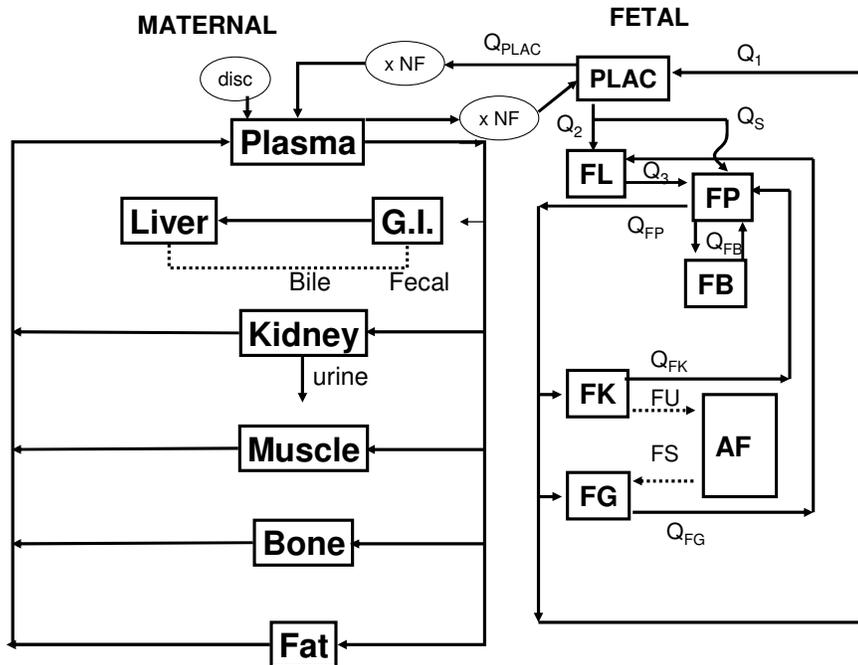
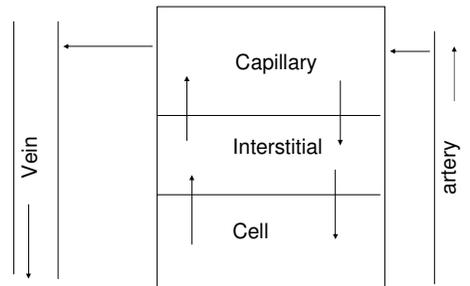
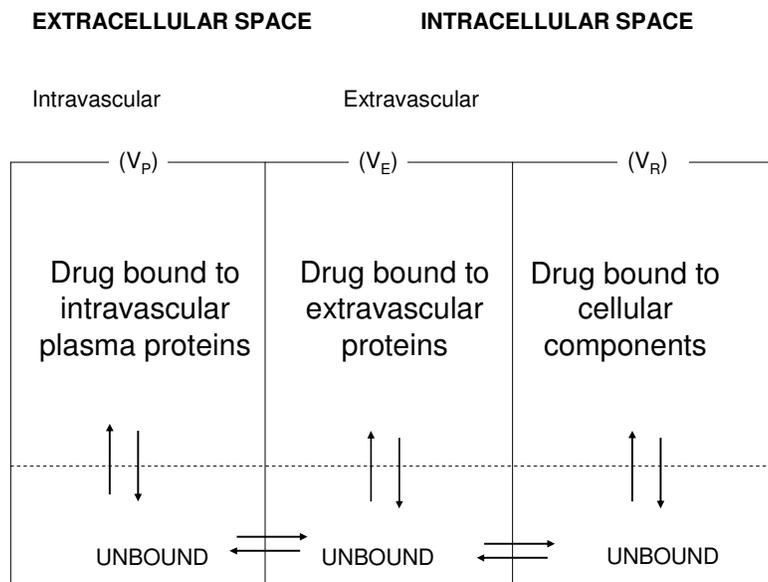


Figure 3 : Représentation de la distribution au niveau de chaque organe (tissus). Potentiellement on peut avoir 3 sous-compartiments correspondants respectivement aux secteurs intravasculaire, extravasculaire et intracellulaire.



Modèle de perfusion sanguine régionale. Souvent, le transport du médicament entre le capillaire sanguine et l'espace extravasculaire et entre l'espace extravasculaire et l'espace intracellulaire est très rapide en comparaison avec le débit sanguin de perfusion locale. Dans ces conditions, la totalité de la région peut être représentée par un seul compartiment agrégé.



Model of drug distribution. Unbound drug distributes through total body water spaces and binds to plasma proteins, located both intravascularly and extravascularly in extracellular fluid, and to intracellular proteins.

2.3 - Définition des mécanismes de transport au niveau d'un compartiment : notion de sous-compartiment et modèles simplifiés

Chaque compartiment individualisé dans le modèle peut être subdivisé, a priori, en trois sous-compartiments (fig. 3)

(i) une **section vasculaire** (capillaire) par laquelle l'organe est perfusé (volume sanguin capillaire)

(ii) un **espace interstitiel** qui forme la matrice baignant les cellules (eau interstitielle) ou espace extra-cellulaire.

(iii) **l'espace intracellulaire** (eau intracellulaire)

Chacun de ces espaces est considéré comme étant homogène (well mixed) ce qui implique que le sang efférent (quittant l'organe) a la même concentration que celle du sous-compartiment vasculaire. Avec ce système de 3 sous-compartiments, l'analyte arrive au tissu via le sous-compartiment vasculaire, passe la barrière capillaire pour diffuser dans l'espace interstitiel et passe la barrière membranaire pour gagner l'espace intracellulaire. La disposition de l'analyte dans chacun de ces trois sous-compartiments peut être modélisée (voir Gerlowski et Jain 1983) ; cependant, dans **une majorité de cas, ces trois sous-compartiments sont agrégés** (lumped) et cela pour deux raisons (i) il est difficile ou impossible d'avoir une information expérimentale sur les différents sous-compartiments (ii) le plus souvent l'une des 3 étapes précédemment décrites pour le passage de l'analyte d'un sous-compartiment à l'autre est limitante (rate limiting) ce qui permet des simplifications. En pratique, on peut avoir **deux étapes limitantes** (i) le **débit sanguin** à l'entrée de l'organe, (ii) le **passage de la membrane cellulaire**. Nous allons examiner successivement ces deux cas de figure. Lorsque le débit sanguin est l'étape limitante, c'est-à-dire lorsque la vitesse de transfert de l'analyte à travers la barrière capillaire et à travers la membrane cellulaire sont très rapides vis-à-vis de l'arrivée de l'analyte par la voie sanguine, les compartiments vasculaires, interstitiels et cellulaires seront immédiatement en équilibre ; cela permet de les fusionner en un seul compartiment et de décrire la concentration globale dans un organe avec une équation de bilan massique simplifiée (équation de la loi de Fick c'est-à-dire (Eq. 1)

$$V_i \frac{dc_i}{dt} = \dot{Q}_i (C_{in} - C_{out}) \quad \text{Eq. 1}$$

avec V_i , le volume (mL) du $i^{\text{ème}}$ organe, C_i la concentration totale dans le $i^{\text{ème}}$ organe, \dot{Q}_i (mL/min) le débit sanguin à l'entrée de l'organe, C_{in} la concentration sanguine (plasmatique) totale de l'analyte à l'entrée du système. C_{out} la concentration sanguine (plasmatique) totale de l'analyte à la sortie du système.

C_{in} est égale à la concentration artérielle (sauf pour le foie et les poumons) ; C_{out} est égale à la concentration veineuse à la sortie de l'organe ; cette dernière concentration est rarement mesurée (mesurable) et on l'exprime en fonction de la concentration de l'analyte dans le tissu divisé par le **coefficient de partage** R_i ; en effet, la concentration dans le sang efférent n'est égale à celle de l'organe que si la fixation de l'analyte dans le sang est identique à la fixation dans l'organe. Cela est rarement le cas et il existe, à l'équilibre, un rapport de concentration entre la concentration du sang efférent et la concentration totale de l'analyte dans l'organe avec :

$$R_i = C_i / C_{out}$$

$$C_{out} = C_i / R_i$$

R_i , le coefficient de partage, exprime la "perméabilité tissulaire" à l'analyte ; en remplaçant C_{out} par C_{organe} / R_i on obtient l'équation 2:

$$V_i \frac{dc_i}{dt} = \dot{Q}_i \left(C_{in} - \frac{C_{organe}}{R_i} \right) \quad \text{Eq. 2}$$

Cette expression représente la relation fondamentale sur laquelle sont fondés tous les modèles physiologiques.

En d'autres termes, pour tous les organes pour lesquels il n'y aura ni élimination ni compartiment tissulaire de fixation, il suffira pour résoudre l'équation 2 d'en connaître trois paramètres : **le volume de l'organe**, **le débit sanguin à l'entrée**, et le **coefficient de partage** et **une variable** (la concentration à l'entrée du système). Nous verrons plus loin comment on fixe les trois paramètres et comment on estime C_{in} . Cette agrégation des trois sous-compartiments en un seul compartiment est généralement validée pour les molécules de bas poids moléculaire, faiblement

ionisées, liposolubles et se déplaçant rapidement à travers les membranes ; en revanche, pour les molécules très polaires, largement ionisées, l'étape limitante sera le captage par la cellule, c'est-à-dire le passage membranaire ; cela interdit l'agrégation des trois sous-compartiments en un seul mais autorise à les agréger en deux sous-compartiments (espace intracellulaire et espace extracellulaire résultant de l'agrégation de l'espace vasculaire et l'espace interstitiel ; ce système est décrit par deux équations (voir Gerlowski et Jain 1983). Il est à noter que l'on peut avoir dans un même modèle des organes où l'étape limitante sera le débit sanguin et des organes où l'étape limitante sera l'accès à la phase intracellulaire.

2.4 Modélisation des processus d'élimination

Pour certains organes (foie, rein...) les variations des concentrations tissulaires doivent tenir compte des processus d'élimination et l'équation fondamentale (Eq. 2) est modifiée par l'adjonction d'un terme afin de décrire le processus métabolique qui peut être linéaire, de type Michaelien ou les deux. Prenons l'exemple du foie et d'un analyte dont seule la fraction libre dans le foie peut faire l'objet d'une élimination ; les variations de concentrations de l'analyte dans le foie sont données par l'équation 3 :

$$V_l \frac{dc_l}{dt} = \dot{Q}_l \left(C_m - \frac{C_l}{R_l} \right) - Cl'_l C'_l \quad \text{Eq. 3}$$

avec V_l , le volume du foie, \dot{Q}_l le débit sanguin hépatique, C_l la concentration totale dans le foie, R_l le coefficient de partage pour le foie, Cl'_l la clairance intrinsèque libre de l'analyte, C'_l la concentration libre de l'analyte dans le foie et C_m la concentration totale à l'entrée du foie. Il est à noter que la clairance intrinsèque peut s'exprimer en termes de V_{max} et K_m ce qui peut rendre compte de cinétique non-linéaire . La concentration libre dans le foie (C'_l) est égale à $f_l C_l$ avec f_l la fraction libre dans le foie et C_l la concentration totale de l'analyte dans le foie. f_l peut être exprimée en fonction de f_b , la fraction libre dans le sang ; en effet, à l'équilibre, les concentrations libres de l'analyte sont égales dans le sang et le foie. $f_l = f_b/R_l$

L'équation 4 peut donc s'écrire :

$$V_l \frac{dc_l}{dt} = \dot{Q}_l \left(C_{in} - \frac{C_l}{R_l} \right) - fb \times \frac{C_l' C_l'}{R_l} \quad \text{Eq. 4}$$

(pour plus d'explications, voir Gibaldi et Perrier 1982, page 358 et suivantes).

2.5 – Modélisation des processus d'absorption

La modélisation du processus d'absorption peut être simple (exemple d'ordre 1 pour une voie intramusculaire) et tenir compte des processus physiologiques comme pour la voie orale (segment du tube digestif, solubilité de la substance, degré d'ionisation etc.). Certains logiciels ont été développés spécifiquement pour simuler cette étape (GastroPlus™).

2.6 - Modélisation des concentrations sanguines systémiques

Dans les équations précédentes, C_{in} , est la concentration sanguine (plasmatique) à l'entrée du système ; C_{in} est assimilé à la concentration artérielle : cette concentration artérielle est plus difficile à mesurer que la concentration veineuse systémique (celle du coeur droit) (mixed venous blood). Cette difficulté peut être dépassée pour de nombreux modèles dans la mesure où les poumons n'ont pas la capacité d'éliminer l'analyte. Dans ces conditions, les concentrations veineuses systémiques sont égales aux concentrations artérielles et il est inutile d'individualiser le secteur vasculaire en deux entités : veineuse et artérielle. Lorsque cette simplification est acceptée, on décrit les concentrations sanguines (plasmatiques) avec l'équation (5) :

$$V_B \frac{dC_B}{dt} = \sum_i^n \dot{Q} \frac{C_i}{R_i} - \dot{Q}_B C_B + g(t) \quad \text{Eq. 5}$$

avec V_B le volume sanguin (ou plasmatique), C_B la concentration sanguine (ou plasmatique/systémique), \dot{Q} le débit sanguin issu du $i^{\text{ème}}$ organe, C_i/R_i , la concentration sanguine (plasmatique) sortant du $i^{\text{ème}}$ organe du modèle, \dot{Q}_B le débit sanguin total, et $g(t)$ la fonction d'entrée de l'analyte (qui sera fonction de la modalité d'administration) (fig.4). Si les poumons ont un rôle métabolique significatif, un autre système d'équation différentielle sera à écrire (voir par exemple l'article de Lin et al 1982).

2.7 - Estimation des paramètres

La résolution des équations précédentes requiert de connaître trois types de paramètres : (i) des paramètres physiologiques et anatomiques (les volumes tissulaires, les débits sanguins locaux) (ii) des paramètres thermodynamiques (les coefficients de partage, perméabilité cellulaire, constantes de liaisons) et des paramètres biochimiques décrivant les processus d'absorption, de métabolisme, d'élimination. Il est impossible d'avoir toutes les informations pour un animal donné et on fait un large appel aux données de la littérature pour fixer (a priori) les paramètres. C'est ainsi que les volumes tissulaires sont estimés à partir du poids moyen des organes publiés et les débits sanguins sont généralement issus de la littérature (tableau 1). Si l'information est manquante pour une espèce, on peut utiliser une approche allométrique pour fixer le poids d'un organe :

$$\text{Paramètre espèce 1} = \text{Paramètre espèce 2} \times \left(\frac{\text{Poids espèce 1}}{\text{Poids espèce 2}} \right)^b$$

avec b le coefficient d'allométrie ; ces coefficients sont connus pour de nombreuses données anatomiques et physiologiques (tableau 2).

Le **coefficient de partage** Tissu/sang (R_i) est propre à chaque analyte et il n'a aucune raison d'être identique pour les différentes espèces. R_i sera donc à déterminer expérimentalement. Cette détermination peut se faire *in vivo* ou *in vitro* : *In vivo*, la mesure des concentrations tissulaires ne pose pas de problème particulier ; en revanche, la mesure de la concentration de l'analyte pour le sang quittant le tissu peut être difficile ou impossible (ex : pour le tissu adipeux). Cela oblige à recourir au sang veineux systémique ce qui peut introduire un biais dans l'estimation du rapport dans la mesure où la concentration du sang veineux systémique n'est pas forcément égale à celle du sang quittant un organe donné ; pour éviter ce biais, on doit se placer dans les conditions d'équilibre. Cela permet d'estimer correctement R_i pour tous les organes qui n'élimineront pas l'analyte. Si l'organe élimine l'analyte, l'estimation est plus compliquée (voir Gibaldi et Perrier 1982 p 365). Des approches *in vitro* plus ou moins sophistiquées ont été proposées (voir l'article de Gargas 1991).

Les processus d'élimination sont estimés expérimentalement de façon classique par la mesure des clairances hépatiques et rénales. Pour les clairances hépatiques, on peut envisager une approche *in vitro* avec la mesure de la clairance intrinsèque (V_{max} et K_m). Le problème de cette approche est lié à la valeur prédictive des modèles *in vitro*. Si on ne dispose pas de l'information pour V_{max} et K_m on utilisera une approche allométrique pour V_{max} ; pour K_m , on estime qu'il n'y a pas de variation interspécifique importante. En général, on doit modéliser la clairance hépatique en tenant compte de la fraction libre avec (eq. 10.6):

$$Cl_H = \dot{Q}_H \frac{fuCl'_L}{Q_H + fuCl'_L} \quad \text{Eq. 6}$$

Si nécessaire, on peut prévoir dans le modèle l'occurrence d'une induction enzymatique (ex : par une modélisation de V_{max} en fonction du temps).

Figure 4 : Equations décrivant un modèle physiologique

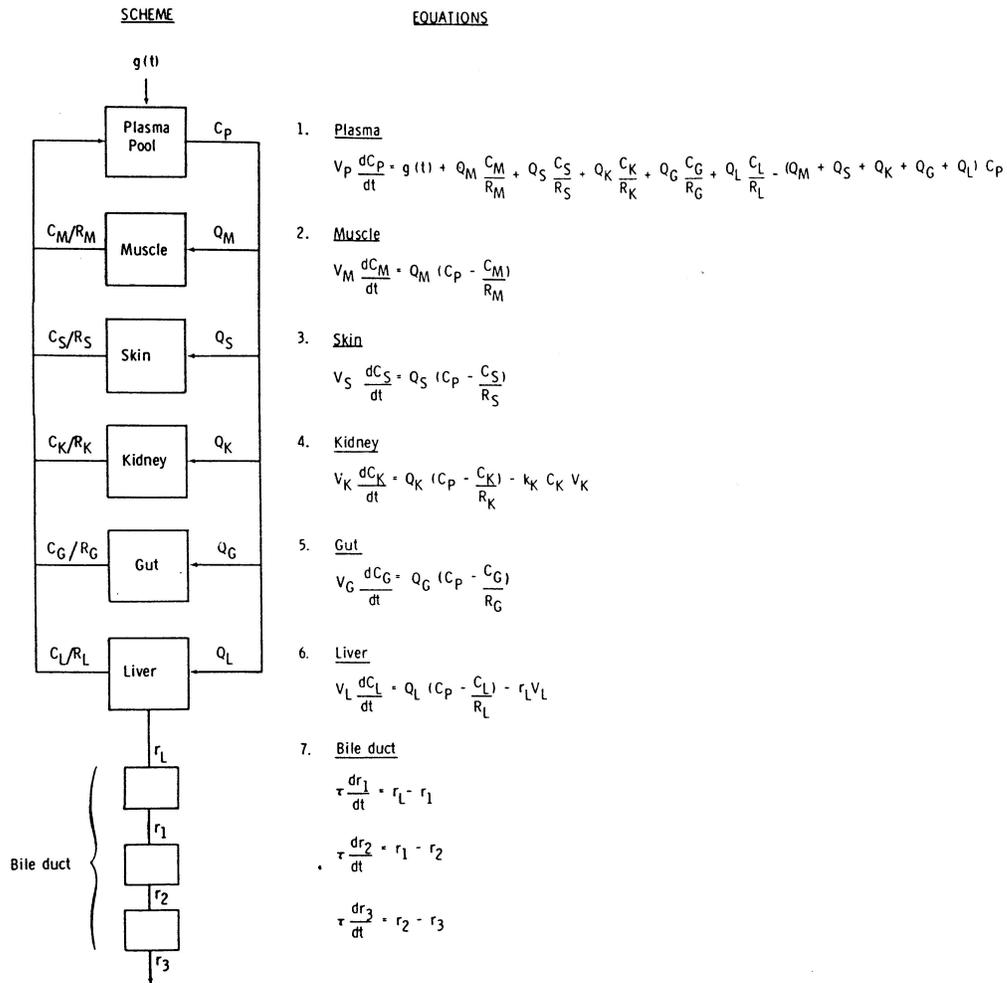


Fig. 1. Block diagram and differential equations for the physiological flow model for the elimination of warfarin. The following symbols are used: $g(t)$ = injection; C = concentration; Q = blood flow, R = tissue to plasma concentrating ratios. Subscripts: P = plasma; M = muscle, S = skin, K = kidney, L = liver; r_L = rate of elimination in bile; $\tau, r_{1,2,3}$ are for lag periods in the bile duct. (Reproduced with permission of Elsevier Science Publishers, B. V. Biomedical Division, Amsterdam from Luecke *et al.*, 1980.)

Tableau 1 : Données physiologiques (poids des organes et débit sanguin) chez 7 espèces.

Physiological Parameters							
Parameter	Mouse ^a	Hamster ^b	Rat ^c	Rabbit ^d	Monkey ^a	Dog ^e	Human ^f
Body weight, g	22	150	500	2330	5000	12,000	70,000
Volume, ml							
Plasma	1.0	6.48	19.6	70	220	500	3000
Muscle	10.0	—	245	1350	2500	5530	35,000
Kidney	0.34	1.36	3.65	15	30	60	280
Liver	1.3	6.89	19.55	100	135	480	1350
Gut	1.5	12.23	11.25	120	230	480	2100
Gut Lumen	1.5	—	8.8	—	230	—	2100
Heart	0.095	0.63	1.15	6	17	120	300
Lungs	0.12	0.74	2.1	17	—	120	—
Spleen	0.1	0.54	1.3	1	—	36	160
Fat	—	—	34.9	—	—	—	10,000
Marrow	0.6	—	—	47	135	120	1400
Bladder	—	—	1.05	—	—	—	—
Brain	—	—	—	—	—	—	1500
Pancreas	—	—	2.15	—	—	24	—
Prostate	—	—	6.4	—	—	—	—
Thyroid	—	—	0.85	—	—	—	20
Plasma Flow Rate, ml/min							
Plasma	4.38	40.34	84.6	520	379	512	3670
Muscle	0.5	—	22.4	155	50	138	420
Kidney	0.8	5.27	12.8	80	74	90	700
Liver	1.1	6.5	4.7	177	92	60	800
Gut	0.9	5.3	14.6	111	75	81.5	700
Heart	0.28	0.14	1.6	16	65	60	150
Lungs	4.38	28.4	2.25	520	—	512	—
Spleen	0.05	0.25	0.95	9	—	13.5	240
Fat	—	—	3.6	—	—	—	200
Marrow	0.17	—	—	11	23	20	120
Bladder	—	—	1.0	—	—	—	—
Brain	—	—	0.95	—	—	—	380
Pancreas	—	—	1.1	—	—	21.3	—
Prostate	—	—	0.5	—	—	—	—
Thyroid	—	—	0.8	—	—	—	20

^a Data (43) reprinted from the *Journal of Pharmaceutical Sciences* with permission; © 1971, American Pharmaceutical Association. ^b Data taken from Ref. 34. ^c Data (15) reprinted from the *Annals of Biomedical Engineering* with permission; © 1982, Pergamon Press, Inc. ^d Data taken from Ref. 31. ^e Data (29) reprinted from the *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* with permission; © 1977, American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. ^f Data taken from Ref. 1

Tableau 2 Coefficient et exposant pour l'estimation allométrique de différents paramètres biologiques. Pour estimer une fonction, on appliquera l'équation :

$$Y = \text{coefficient} \times P^{\text{exposant}}$$

Le poids du foie du chien de 10 kg est estimé à $0.082 \times 10\,000 \text{ g}^{0.87} = 248 \text{ g}$

TABLE 2. Examples of allometric relationship for interspecies parameters

Physiological or pharmacokinetic property	Allometric exponent α	Allometric coefficient β
Basal O ₂ consumption (ml/h)	0.734	3.8
Endogenous N output (g/h)	0.72	0.000042
O ₂ consumption by liver slices (ml/h)	0.77	3.3
Clearance		
Creatinine (ml/h)	0.69	8.72
Inulin (ml/h)	0.77	5.36
PAH (ml/h)	0.80	22.6
Antipyrine (ml/h)	0.89	8.16
Methotrexate (ml/h)	0.69	10.9
Phenytoin (ml/h)	0.92	47.1
Aztreonam (ml/h)	0.66	4.45
Ara-C & Ara-U [ml/h]	0.79	3.93
↓ Volume of distribution (V _d)		
Methotrexate (l/kg)	0.92	0.859
Cyclophosphamide (l/kg)	0.99	0.883
Antipyrine (l/kg)	0.96	0.756
Aztreonam (l/kg)	0.91	0.234
Kidney weight (g)	0.85	0.0212
Liver weight (g)	0.87	0.082
Heart weight (g)	0.98	0.0066
Stomach & intestines weight (g)	0.94	0.112
Blood weight (g)	0.99	0.055
Tidal volume (ml)	1.01	0.0062
Elimination half-life:		
Methotrexate (min)	0.23	54.6
Cyclophosphamide (min)	0.24	36.6
Digoxin (min)	0.23	98.3
Hexobarbital (min)	0.35	80
Antipyrine (min)	0.07	74.5
Turnover times:		
Serum albumin (1/d)	0.30	5.68
Total body water (1/d)	0.16	6.01
RBC (1/d)	0.10	68.4
Cardiac circulation (min)	0.21	0.44

2.8 - Résolution numérique des équations différentielles

Les équations décrivant les modèles physiologiques sont trop compliquées pour être résolues analytiquement ; elles sont résolues numériquement avec un algorithme approprié (ex : Runge-Kutta). Des logiciels spécialisés ont été développés pour ce type de modèle. Pour plus d'informations consulter les forums dédiés tels que www.pbpk.org.

2.9 - Validation des modèles

La validité du modèle est réalisée en comparant des jeux de données expérimentaux (ex : concentrations plasmatiques) avec les valeurs prédites par le modèle. Il est à noter que le but n'est pas d'ajuster ces données expérimentales mais simplement de voir si elles sont compatibles avec le modèle. Cette appréciation est qualitative. On voit donc que la démarche est opposée à celle qui est suivie dans les modèles compartimentaux où on part des données pour construire le modèle.

2.9- Utilisation des modèles physiologiques

Les modèles physiologiques sont des modèles à visée heuristique c'est-à-dire destinés à la compréhension physiologique de la disposition d'un xénobiotique. Ils sont utilisés (i) pour réaliser des **simulations** en vue de tester des hypothèses (ii) pour réaliser des **extrapolations** interspécifiques ou de ***l'in vitro*** à ***l'in vivo*** . En revanche, les modèles physiologiques sont trop compliqués et généralement sans avantages distinctifs vis-à-vis des modèles compartimentaux pour répondre aux problèmes posés par la détermination rationnelle d'un schéma posologique. De façon générale, pour ce type de problème, on doit garder à l'esprit que ces modèles compartimentaux prédisent correctement les concentrations plasmatiques (et sous réserve que les concentrations plasmatiques soient en équilibre avec le site d'effet) sont suffisants. Le tableau 3 donne une liste d'hypothèses (questions) qui peuvent être appréhendées par les modèles physiologiques ainsi que la nature des

paramètres qui sont modifiés ; quelques exemples classiques sont l'étude de l'influence des répercussions cardiovasculaires sur la cinétique des médicaments (une hémorragie, l'influence d'un vasodilatateur, une obstruction d'un débit local par un caillot...), l'influence des variations des facteurs constitutionnels (ex : obésité, cachexie) celle de l'âge (via différents mécanismes) de la maladie, etc. ; ces modèles peuvent être utilisés pour prédire ce qui se passera dans des conditions physiologiques instables (ex : dans l'espace pour les cosmonautes).

Ces modèles physiologiques sont très utilisés en **cancérologie** (ex : loi de passage de l'actinomycine, à travers la barrière testiculaire) qui représente un compartiment dont la diffusion membranaire est limitée. A ce titre, il n'y aura pas de parallélisme entre les concentrations plasmatiques et testiculaires. Le but général est de maximiser la concentration de l'agent au site d'action tout en minimisant l'exposition systémique ; c'est ainsi que l'on peut modéliser l'intérêt de l'administration locale d'un médicament.

Tableau 3 : Types de questions pouvant être étudiées avec un modèle physiologique.

Changes in values to simulate disease

Equation	Parameter	Condition
1	Q_H	Clot or thickening can obstruct or reduce blood flow
2	R_H	Reduced binding for disease or age
	C_P	Reduced concentration of protein <i>e.g.</i> hypoalbuminemia
3	V_P	Blood loss from haemorrhage
	V_M	Cachexia, amputation
	R_M	Aging decreases binding
4	Q_S	Burns
5	V_K	Aging, disease, toxicity
	Q_K	Drugs (dilators or constrictors), obstruction
	R_K	Aging decreases binding
	K_K	Aging, disease, toxicity
6	$R_M R$	Damage from drugs
7	V_G	Damage, surgery
8	K_I	Concentration of endogenous protective agents by GSH
	K_2	Slow dissociation, repair, resynthesis
9	V_L	Liver damage, surgery
	Q_L	Drugs, obstruction, disease
	R_L	Drugs and aging which affect concentration of ligandin Aging reduces binding
	r_L	Endogenous or exogenous substances which share steps in elimination acting as inhibitors Drugs which act as inducers Drugs or toxic substances which affect drug metabolism Disease which affects normal processes of elimination of endogenous substances (<i>e.g.</i> bilirubin) or drugs.
10	$R_{1, 2, 3}$	Obstruction of bile duct

Figure 4 : exemple de modelisation physiologique en toxicology predictive. Application au HCFC.

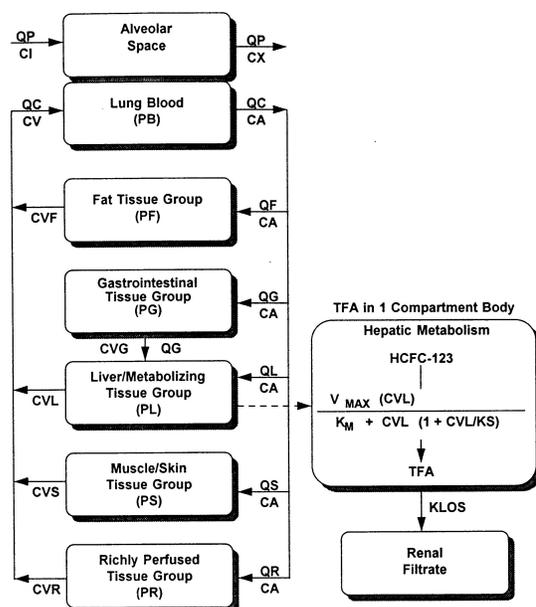


FIG. 2. Physiologically based pharmacokinetic model for HCFC-123 with a one-compartment classical model for its metabolite TFA. Abbreviations: CA, arterial concentration; CX, exhaled concentration; CI, inhaled concentration; CV, venous concentration; CVF, venous fat concentration; CVG, venous gastrointestinal concentration; CVL, venous liver concentration; CVS, venous slowly perfused concentration; CVR, venous richly perfused concentration; QP, alveolar ventilation; QC, cardiac output; QF, fat blood flow; QG, gastrointestinal blood flow; QL, liver blood flow; QS, slowly perfused blood flow; QR, richly perfused blood flow; V_{max} , maximum rate of metabolism; K_m , Michaelis-Menten constant; K_s , metabolic suppression constant; KLOS, first-order excretion rate of TFA.

TABLE 1
Parameters Used in the Physiologically Based Model for HCFC-123

Parameter	Value
Body weight range (kg)	0.191–0.354
Volumes	
Slow (% of fat-free body weight)	70.6
Rapid (% of fat-free body weight)	5.3
Liver (% of fat-free body weight)	4.0
Gut (% of fat-free body weight)	3.6
Fat range (% of body weight) ^a	8.8–14.5
Flows	
Alveolar ventilation rate (liter/hr/kg) ^b	19.9
Cardiac output (liter/hr/kg)	14.1
Slow (% of cardiac output)	35.1
Rapid (% of cardiac output)	43.4
Liver (% of cardiac output)	1.5
Fat (% of cardiac output)	6.1
Gut (% of cardiac output)	13.9
Partition coefficients ^c	
Slowly perfused/air	2.1 ± 0.3
Rapidly perfused/air	3.3 ± 0.3
Liver/air	3.3 ± 0.3
Gut/air	3.1 ± 1.1
Fat/air	70.3 ± 3.7
Blood/air	3.2 ± 0.4
Metabolic constants	
Maximum metabolic rate— V_{max} (mg/hr/kg)	8.8
Michaelis-Menten constant— K_m (mg/liter)	0.7
Suppression constant— K_s (mg/liter)	65.0
TFA Parameters	
Volume of distribution (liters)	0.345
Renal elimination rate (hr ⁻¹ kg ⁻¹)	0.01

^a The volume of the fat compartment constant was calculated by $0.35 \times \text{body weight} + 2.1$, and the other compartments were constant portions of the fat-free body weight (see text).

^b Fourteen liters/hr was used for gas uptake simulations, and 20.9 was the measured mean in the studies where rats were artificially ventilated.

^c Values are mean ± SD.

Les modèles physiologiques sont également très utilisés en **toxicologie prédictive**. Pour des raisons éthiques relatives à la fois à l'homme et à l'animal, on ne peut pas tester toutes les situations toxiques (ex : dose élevée chez l'homme d'un polluant) ; en toxicologie prédictive on a trois types d'extrapolations à réaliser (i) de l'espèce expérimentale à l'homme, (ii) d'une faible à une forte dose (iii) d'une voie d'administration à une autre. La figure 5 montre un exemple de modèle physiologique pour un agent toxique.

Les **extrapolations interspécifiques** sont un 2ème objectif majeur de ce type de modèle. Cela repose sur le principe selon lequel l'organisation anatomique et physiologique des différentes espèces est la même. Il en résulte que l'on peut passer d'une espèce à l'autre en changeant simplement les paramètres physiologiques (taille des organes, débit sanguin) ; ce passage peut faire appel aux lois de l'allométrie (voir tableau 2) ; il est à noter que les paramètres de temps peuvent aussi faire l'objet d'une approche allométrique (notion de temps physiologique obtenue en élevant le temps chronologique à la puissance 0.25). C'est ainsi que les temps de demi-vie de plusieurs médicaments peuvent être extrapolés d'une espèce à l'autre. Cette approche allométrique utilisant le poids comme variable explicative est généralement peu satisfaisante pour les paramètres métaboliques (ex : le métabolisme de l'acide salicylique). Pour les données métaboliques il conviendra d'obtenir des données expérimentales pour les intégrer dans le modèle (données *in vivo* ou *in vitro*). Il en est de même des paramètres de liaisons et des coefficients de partage. A défaut, une approche allométrique faisant intervenir la longévité de l'espèce pourra être envisagée. La longévité de l'espèce est en effet mieux corrélée que le poids aux capacités métaboliques. La longévité est elle-même prédictible à partir du poids de l'organe et du poids du cerveau avec :

$$\text{Longévité} = 10.839 \text{ Poids corporel}^{0.636} \times \text{Poids du cerveau}^{-0.225}$$

avec la longévité en années et le poids en g. Ce type d'extrapolation est largement utilisé en toxicologie prédictive ; il est important de bien remarquer que les considérations allométriques n'interviennent que comme substitut aux données manquantes (ex : le poids d'un organe ou la fréquence respiratoire) l'extrapolation se faisant avec le modèle physiologique. Il est également à noter que cette approche est nettement plus performante que l'extrapolation allométrique globale qui est parfois utilisée pour extrapoler globalement une dose d'une espèce à l'autre (même

en utilisant la surface corporelle comme facteur d'échelle). Le fait que l'approche allométrique globale est incapable de prédire la toxicité d'une analyte chez une nouvelle espèce est liée au fait qu'elle ne prend pas en compte les variations pharmacocinétiques interspécifiques qui ne sont pas forcément prédictibles par des lois allométriques. Les extrapolations interspécifiques, sont également réalisées lors du développement de nouvelles molécules pour prédire les cinétiques humaines. La principale limite à l'utilisation de ces modèles physiologiques est la difficulté d'avoir des données chez l'homme où l'on doit se contenter d'avoir des prélèvements post-mortem ou issus d'interventions chirurgicales.

En médecine vétérinaire ils sont utilisés pour documenter les problèmes de résidus et de délais d'attente. L'idée est de bâtir un modèle général (exemple pour l'oxytétracycline) et de prédire pour des espèces mineures ce que sera le délai d'attente (Craigmill, 2003).

Bibliographie :

Brown R.P., Delp M.D., Lindstedt S.L., Rhomberg L.R. & Beliles R.P. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol Ind Health*, 1997, 13 (4): 407-484

Buur J., Baynes R., Smith G. & Riviere J. Use of probabilistic modeling within a physiologically based pharmacokinetic model to predict sulfamethazine residue withdrawal times in edible tissues in swine. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50 (7): 2344-2351

Clewell H.J.III, Andersen M.E. ; Physiologically-based Pharmacokinetic Modeling and Bioactivation of Xenobiotics. *Toxicol. Ind. Health* ; 1994, 10 : 1-24

Conolly R.B., Andersen M.E. ; Biologically Based Pharmacodynamic Models : Tools for Toxicological Research and Risk Assessment. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* ; 1991, 31:503-523

Craigmill, A.L. A physiologically based pharmacokinetic model for oxytetracycline residues in sheep. *J Vet Pharmacol Ther*, 2003 26, 55-63.

D'Souza R.W., Boxenbaum H. ; Physiological Pharmacokinetic Models : some Aspects of Theory, Practice and Potential. *Toxicol. Ind. Health* ; 1988, 4 : 151-171

Gargas M.L. ; Chemical-Specific Constants for Physiologically-Based Pharmacokinetic Models. *Chemical Industry Institute of Toxicology*, 1991, 11: 1-10

Gerlowski L.E. Jain R.K. ; Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling : Principles and Applications. *J. Pharm. Sci.* ; 1993, 72 : 1103-1127

Himmelstein K.J., Lutz R.J. ; A Review of the Applications of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *J.Pharmacokinet. Biopharm.* ; 1979, 7 : 127-145

Leung H.W. ; Development and Utilization of Physiologically Based Pharmacokinetic Models for Toxicological Applications. *J. Toxicol. Environ. Health* ; 1991, 32 : 247-267

Lin J.H., Sugiyama Y., Awazu S., Hanano M. ; In Vitro and/n Vivo Evaluation of the Tissue-to-Blood Partition Coefficient for Physiological Pharmacokinetic Models. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* ; 1982, 10 : 637-647

Nestorov I.; Whole body pharmacokinetic models. *Clin. Pharmacokin.* 2003, 42: 883-908

Parrot N.Jones H., Paquereau N., Lavé T.; Application of full physiological models for pharmaceutical drug candidate selection and extrapolation of pharmacokinetics to man. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2005, 96: 193-199

Poulin T., Theil F.; A priori prediction of tissue:plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically-based pharmacokinetic models in drug discovery. *J. Pharm. Sci.*, 2002, 91: 1358-1370

Ritshel W.A., Banerjee P.S. ; Physiological Pharmacokinetic Models : Principles, Applications, Limitations and Outlook. Meth. Find. Expti. Clin. Pharmacol. ; 1986, 8 : 603-614

Rowland M. ; Physiology Pharmacokinetic Models : Relevance, Experience, and Future Trends. Drug Metab. Rev. 1984,15 : 55-74

Rowland M., Balant L., Perk C. ; Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science: a workshop report. AAPS PharmSci 6, 2004

Simulations Plus Inc. GastroPlusTM and QMPRPlusTM. <http://www.simulations-plus.com/>