
Modélisation de la toxicocinétique

La modélisation de la toxicocinétique des substances chimiques offre un intérêt certain pour l'évaluation des risques. Une telle modélisation permet en effet d'extrapoler, autrement qu'avec des facteurs empiriques, des résultats de l'animal à l'humain, des fortes doses vers les faibles doses (ou l'inverse), ou bien d'extrapoler à d'autres voies d'exposition que celles expérimentées. Cette modélisation tend essentiellement à simuler, ou à prédire, des mesures de « doses » effectives (au niveau des organes cibles) à partir des concentrations ou doses d'exposition. Si l'effet d'une dose effective donnée est le même sur les organes cibles des différentes espèces animales (au moins mammifères) et s'il est proportionnel à la dose au sein d'une même espèce, on voit bien que l'extrapolation est automatiquement réalisée par le passage par la dose effective. Celle-ci est alors une mesure consistante du risque. Si l'une des deux conditions ci-dessus n'est pas remplie, dans le cas de différences interspèces ou de non-linéarités dans la toxicodynamique du produit, il reste une différence dont la dose effective ne peut rendre compte, mais on a au moins l'assurance de s'être rapproché d'un calcul correct du risque de toxicité. On peut aussi se prévaloir dans ce cas d'une utilisation rationnelle des données de l'expérience.

Description et analyse critique des études

Une dizaine d'études se sont intéressées à la modélisation de la toxicocinétique des éthers de glycol dans une perspective d'évaluation quantitative des risques. Pour ces produits, il semble que les acides correspondants soient directement responsables de la toxicité (O'Flaherty et coll., 1995a ; Cicollella, 1997). Une mesure possible de l'exposition des cellules cibles à ces acides est l'aire sous la courbe de concentration plasmatique *versus* temps (ASC, AUC en anglais) (Andersen, 1995). Cette mesure de l'exposition interne est proportionnelle à la quantité totale d'acide généré dans l'organisme. Il reste que d'autres mesures de l'exposition effective (tel le pic de concentration en acide) sont utilisées (Andersen, 1989, 1995 ; Corley et coll., 1994 ; Barton et coll., 1998). En l'absence d'informations précises on a recours souvent, par défaut, à l'ASC. Notons que le choix d'une mesure d'exposition effective, pour un effet donné, est essentiel à toute modélisation toxicocinétique. Dans les exemples suivants, l'ASC est prise comme mesure d'exposition effective pour les atteintes au développement.

Munis d'un tel outil et d'une telle mesure d'effet nous pouvons alors tenter de répondre, par exemple, à la question suivante : des portées de souris exposées

par perfusion à 400 mg/kg d'éthylène glycol méthyl éther (EGME) onzième jour de gestation peuvent présenter jusqu'à 50 % de malformations (Welsch et coll., 1995), quelle est l'exposition humaine par inhalation qui correspond à ce risque ? On a ici une extrapolation entre voies d'expositions et une transposition inter-espèces. Il est probable dans ce cas que l'ASC n'explique pas tout le risque. L'ASC conduisant à 50 % de malformations au onzième jour chez la souris ne conduira peut-être pas au même taux au même jour chez la femme, du fait des vitesses de développement différentes chez les deux espèces. On peut tenter de prendre ceci en compte quantitativement (Carr et Portier, 1991 ; Ryan, 1992 ; Hoar, 1995 ; Leroux et coll., 1996 ; Luecke et coll., 1997b), mais on peut aussi penser que le onzième jour est pour la souris la période la plus sensible, et que le calcul vaudra pour la période la plus sensible chez la femme.

Il reste à définir un modèle pouvant prédire, chez la souris et la femme, la concentration plasmatique d'acide en fonction du temps, de la concentration aérienne de produit parent ou d'une quantité perfusée. Deux grands type de modèles peuvent être utilisés : les modèles compartimentaux classiques ou les modèles physiologiques (*physiologically-based pharmacokinetic models*, PBPK, en anglais).

Le modèle classique le plus simple, mono-compartimental, est présenté figure 1 (Gibaldi et Perrier, 1982 ; Thomas et coll., 1995). Le corps y est représenté par un seul volume, V , dit « de distribution », homogène. La concentration $[C]$ de produit inhalé dépend de la concentration d'inhalation, $[C_{air}]$, du flux pulmonaire, Q_p , de l'affinité relative du produit pour le plasma par rapport à l'air (coefficient de partage), PC , et de la clairance métabolique ou urinaire du produit, Cl . Le processus de clairance est typiquement du

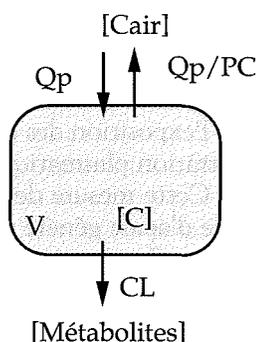


Figure 1 : Représentation schématique d'un modèle toxicocinétique à un compartiment. Ce modèle permet de prédire la concentration $[C]$ de produit parent, et la quantité de métabolites produits, en fonction du temps et de la concentration d'exposition $[C_{air}]$. Les symboles sont : V , volume de distribution ; Q_p , flux pulmonaire ; PC , coefficient de partage ; Cl , clairance métabolique ou urinaire du produit.

premier ordre (la vitesse d'élimination est proportionnelle à la concentration de produit à éliminer), mais parfois saturable (cas de réactions enzymatiques de type Michaelis-Menten). En général V , PC , Cl ne sont pas connus *a priori* et doivent être ajustés à des données. Qp , lui, peut être estimé à partir de la littérature, si l'on pense que celle-ci reflète bien les caractéristiques pulmonaires de la population étudiée. Ce schéma se traduit par une équation différentielle simple pour la variation temporelle de $[C]$:

$$\frac{d[C]}{dt} = \left(Qp[C_{air}] - \left(\frac{Qp}{PC} + Cl \right) [C] \right) / V \quad (1)$$

L'intégration analytique ou numérique de cette fonction donne $[C]$ en fonction du temps (et des paramètres du modèle). Une seconde intégration donne l'ASC de $[C]$. La figure 2 représente une cinétique typique du produit parent lors d'une exposition par inhalation. La concentration interne du produit croît jusqu'à un plateau. À la fin de l'exposition, la concentration chute rapidement, de façon exponentielle. La concentration de métabolites (par exemple d'acide) peut être calculée à l'aide d'une équation différentielle supplémentaire.

On peut rendre ce modèle plus complexe par ajout de compartiments et de paramètres (figure 3) (Gibaldi et Perrier, 1982 ; Thomas et coll., 1995), mais on dépasse rarement trois compartiments. Ces modèles sont simples, ils peuvent décrire correctement certaines cinétiques avec un nombre minimum de paramètres, les calculs correspondants sont faits rapidement (Bois et coll., 1999). Ils sont suffisants pour de nombreux produits et ont été beaucoup utilisés par l'industrie et la recherche pharmaceutiques (Rowland et Tozer, 1989). Leur calibration à l'aide d'outils statistiques est bien au point et se fait de façon routinière (Sheiner, 1984). Il est donc possible d'avoir une confiance raisonnable dans les capacités du modèle à décrire correctement des situations réelles. Cependant, il est parfois difficile d'extrapoler ces modèles (Woodruff et coll., 1992 ; Ludden et coll., 1995). Admettons qu'une clairance de 2 ml/min ait été trouvée chez la souris ; qu'en est-il pour la femme ? Certaines relations, dites « allométriques » ont été trouvées, qui relient la valeur de certains paramètres au poids corporel des espèces (Adolph, 1949 ; Boxenbaum, 1982, 1984 ; Ings, 1990 ; Bachmann et coll., 1996 ; Mahmood et Balian, 1996). Cependant, ces relations, fondées sur des considérations de taille ou de budget énergétique, souffrent de nombreuses exceptions et s'appliquent mal dans le cas de réactions métaboliques complexes (Cashman et coll., 1996 ; Watanabe et Bois, 1996).

En parallèle au développement des modèles simples et en partie en réponse aux difficultés d'extrapolation qu'ils présentent, les toxicologues se sont intéressés aux modèles physiologiques (Gerlowski et Jain, 1983 ; Balant et Gex-Fabry, 1990 ; Spear et Bois, 1994 ; Charnick et coll., 1995 ; Gargas et coll., 1995 ; Thomas et coll., 1995 ; Simmons, 1996 ; O'Flaherty, 1998). Ces modèles ont souvent été développés dans une optique d'évaluation des risques (Clewell et Andersen, 1985 ; Andersen et coll., 1993 ; Kohn, 1995 ; Bailer et

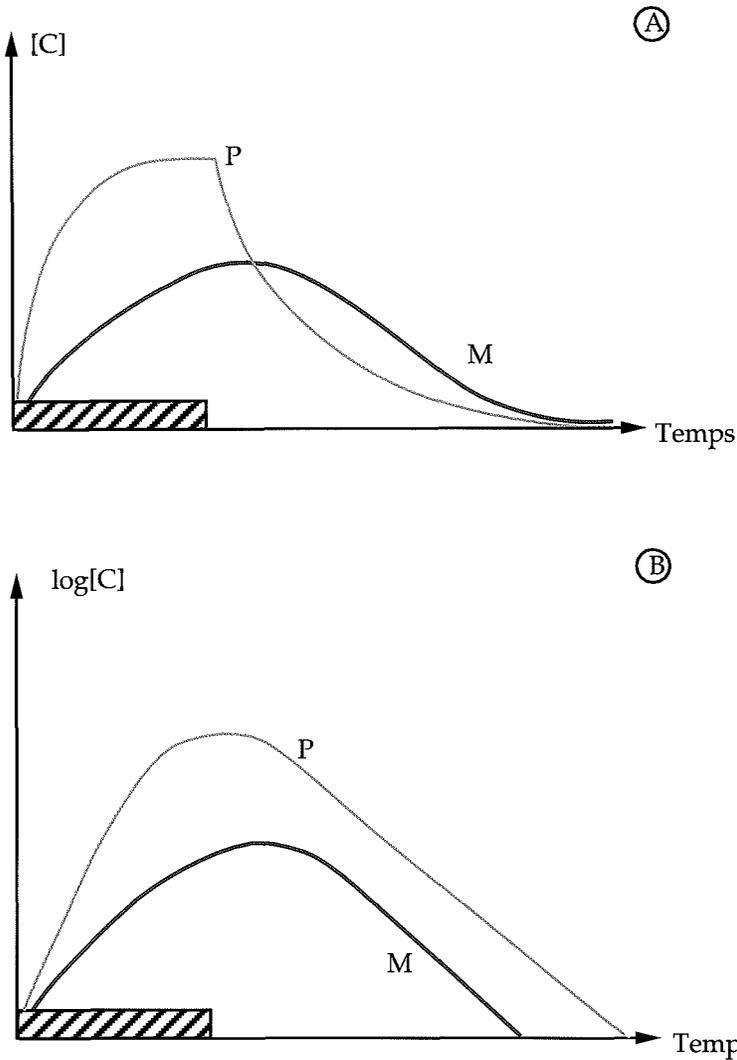


Figure 2 : Exemple de cinétique mono-compartmentale d'un produit toxique, P, administré par inhalation (A, en espace naturel ; B, en échelle logarithmique). La cinétique de la formation de métabolites, M, est aussi présentée. La durée d'exposition est représentée par la barre hachurée. Après exposition, les concentrations décroissent de façon exponentielle.

Dankovic, 1997). Les problèmes d'extrapolation sont peut-être plus aigus en toxicologie qu'en pharmacologie. Les modèles physiologiques ont aussi leur version « classique », surtout applicable aux solvants apolaires, qui découpe le corps en quatre compartiments (foie, viscères, muscles, graisses) regroupant des organes ou tissus de même comportement cinétique (perfusion sanguine et coefficients de partage similaires) (Fernandez et coll., 1977 ; Andersen et

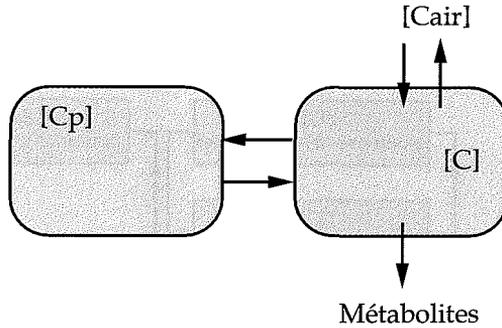


Figure 3 : Représentation schématique d'un modèle toxicocinétique à deux compartiments. En plus du compartiment central, un compartiment périphérique est inclus. Ce modèle décrit très bien, par exemple, la cinétique du butadiène (Bois et coll., 1999).

Ramsey, 1983 ; Droz et Guillemin, 1983). Le foie est isolé du fait de son rôle souvent important dans le métabolisme des toxiques. Les échanges entre ces compartiments sont régis par les flux sanguins et leurs liaisons ne sont donc pas arbitraires. La version à quatre compartiments est la plus simple. Des modèles plus complexes ont été développés pour l'EGME (Clarke et coll., 1993 ; Terry et coll., 1995 ; Welsch et coll., 1995) et pour l'éthylène glycol butyl éther (EGBE) (Johanson, 1993 ; Corley et coll., 1994) (figures 4 et 5). Dans ces modèles, les compartiments sont différents de ceux mentionnés ci-dessus et la distribution des acides est décrite par des modèles couplés. Comme il faut environ, par compartiment, trois paramètres et une équation différentielle, on voit que ces modèles comportent plusieurs dizaines de paramètres et d'équations. Le problème du nombre de paramètres est contrebalancé par la possibilité d'utiliser des informations physiologiques, *a priori*, sur certains d'entre eux (Woodruff et coll., 1992 ; Woodruff et Bois, 1993 ; Gelman et coll., 1996). Dans un contexte statistique bayésien, ceci permet d'entrevoir la possibilité d'ajuster statistiquement le modèle à des données expérimentales (Bois et coll., 1996a et b ; Gelman et coll., 1996). Mais c'est beaucoup plus difficile que pour les modèles classiques et souvent ces modèles ne sont tout simplement pas calibrés. Tels qu'ils sont publiés, ils n'offrent souvent pas un ajustement très convaincant aux données. On s'en console, peut-être facilement, en se disant que leur base physiologique les rend aussi fiables que l'expérience (avis non partagé par l'auteur).

Ces modèles peuvent aussi être étendus pour décrire l'animal en gestation ou la femme enceinte, et les relations mère-embryon ou mère-fœtus (Terry et coll., 1995 ; Welsch et coll., 1995). La figure 6 présente une galerie de configurations possibles pour les échanges d'acide méthoxyacétique (MAA) entre placenta, embryon et liquide amniotique après exposition à l'EGME. Il y a toujours un résidu empirique dans ces modèles, et le choix des auteurs s'est porté sur l'option D. On peut aussi modéliser la croissance des tissus ou les

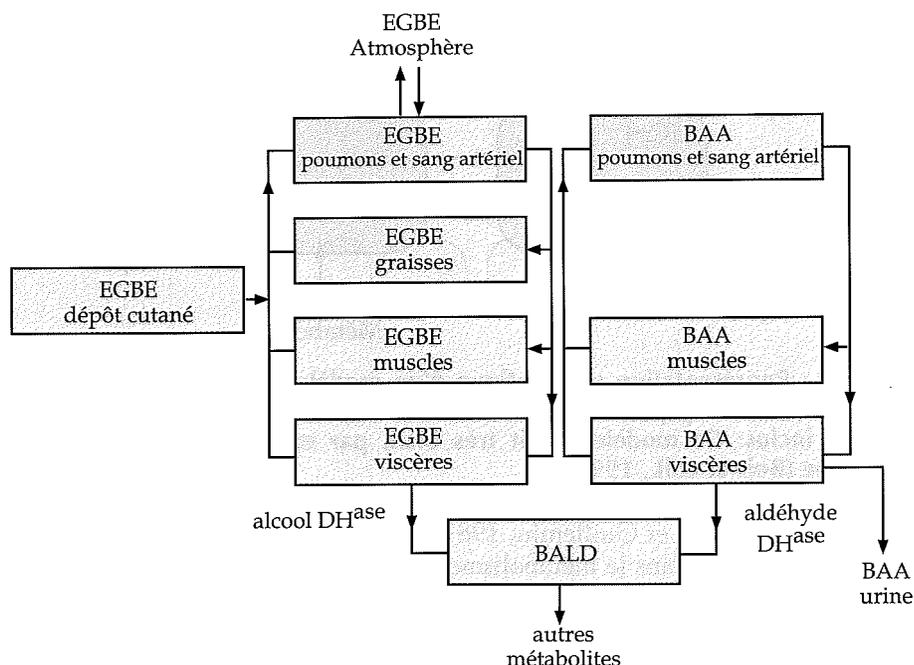


Figure 4 : Modèle physiologique de distribution de l'EGBE et de ses métabolites proposé par Johanson et coll. (1993). Les flèches représentent les échanges entre compartiments. Les concentrations ou quantités de produits dans les compartiments sont obtenues en résolvant numériquement le système d'équations différentielles correspondant.

modifications physiologiques temporelles liées à la grossesse (O'Flaherty et coll., 1992, 1995b ; Luecke et coll., 1994, 1997a ; O'Flaherty, 1994), ce qui n'a pas été fait dans le cas présenté figure 6.

Les modèles physiologiques décrits ci-dessus ont été utilisés, par exemple, pour estimer les différences inter-espèces pour les effets hémolytiques de l'EGBE (figure 7) (Corley et coll., 1994). Le graphique montre qu'à exposition égale à l'EGBE, l'humain forme moins d'acide butoxyacétique (BAA) que le rat. Si l'on fait l'hypothèse que le rat et l'humain sont aussi sensibles à l'hémolyse par l'acide butoxyacétique, on peut en déduire que l'humain est moins sensible aux expositions à l'EGBE. On peut alors espérer pouvoir fixer un niveau d'exposition acceptable pour l'humain, sans doute en utilisant un facteur de précaution pour se prémunir contre la possibilité d'une plus grande sensibilité des humains à l'hémolyse.

Le modèle présenté figure 6 a été utilisé pour comparer les ASC plasmatiques de l'acide méthoxyacétique (MAA) chez la souris et l'humain après exposition à 5 ppm d'EGME (Welsch et coll., 1995). Le problème de ce travail est qu'il ne permet pas d'utiliser les données d'effet chez l'animal (400 mg/kg

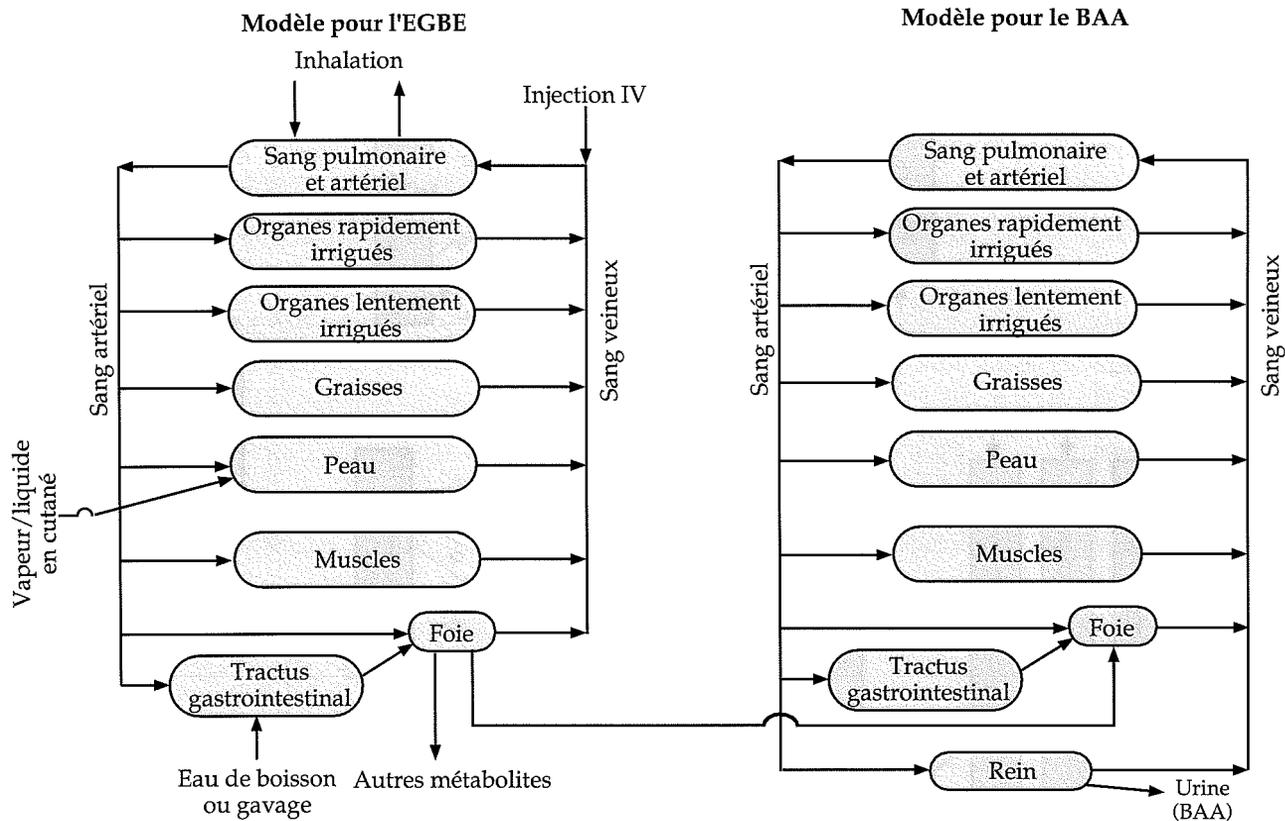


Figure 5 : Modèle physiologique de distribution de l'EGBE et de ses métabolites proposé par Corley et coll. (1994). Une soixantaine de paramètres sont utilisés.

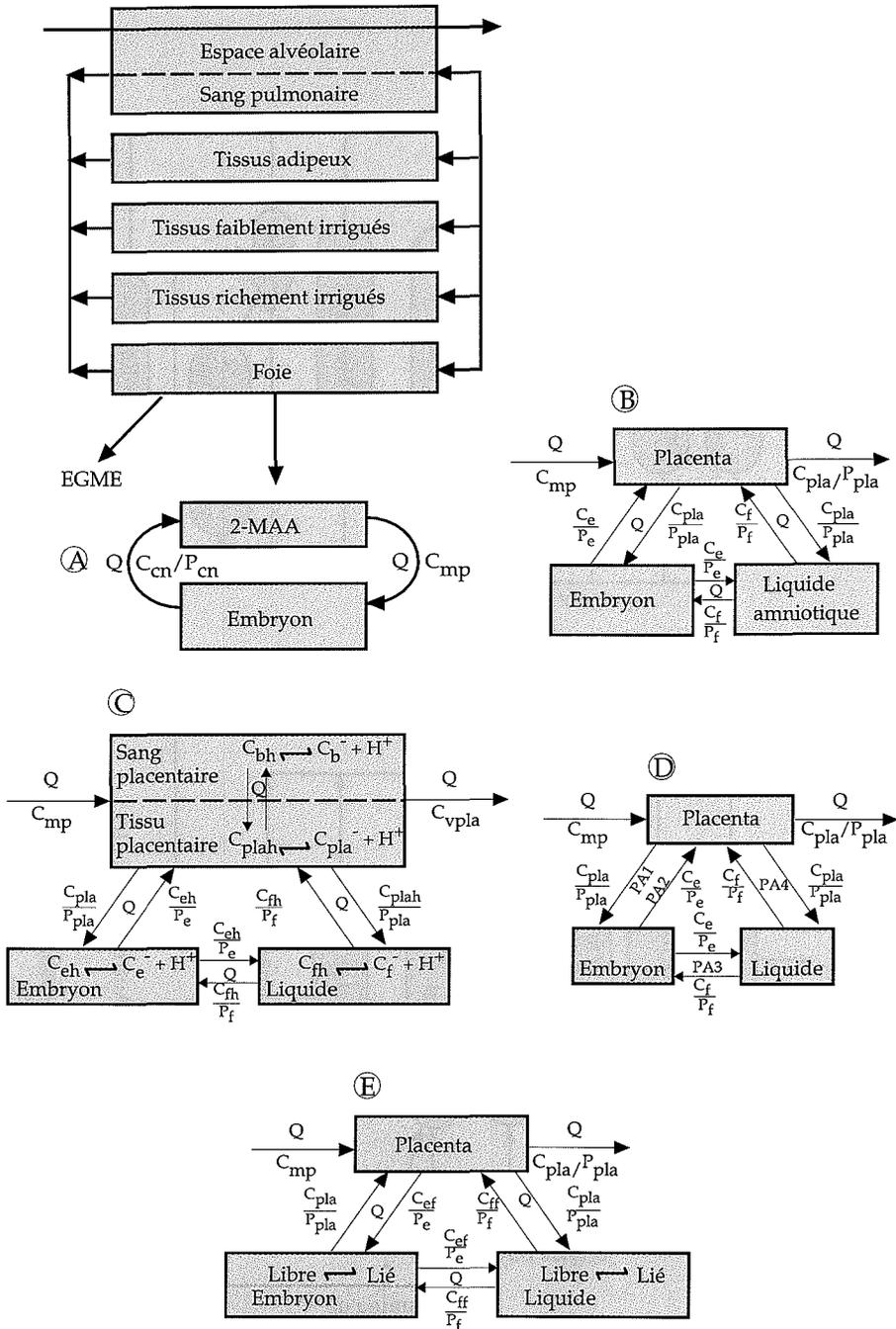


Figure 6 : Modèle physiologique de distribution de l'EGME et de l'acide méthyoxycétique (MAA) proposé par Welsch et coll. (Terry et coll., 1995). Différentes descriptions (A-E) des échanges entre compartiments sont présentées. Le choix des auteurs se porte sur la variante D.

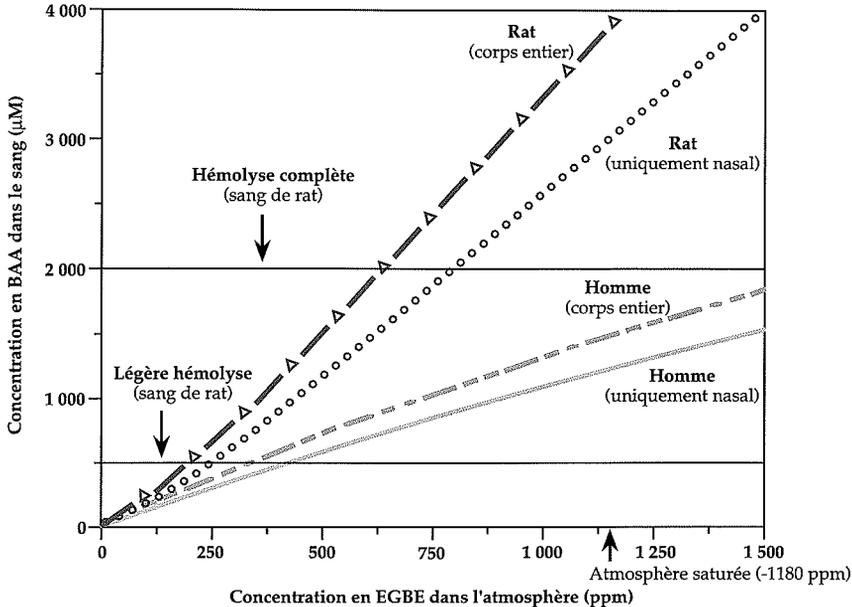


Figure 7 : Prédictions des relations entre la concentration de l'EGBE dans l'air inhalé (durant 6 heures) et le pic de concentration sanguine d'acide butoxyacétique (Corley et coll., 1994). À exposition égale, le rat subit un pic plus élevé que l'humain. Le pic après exposition totale (surface entière du corps exposé) est plus élevé que dans le cas d'une exposition purement par inhalation, du fait d'une contribution importante de la pénétration percutanée.

perfusés à la souris gestante causent jusqu'à 50 % de malformations) pour prédire un effet chez la femme. J'ai donc entrepris de « développer » un modèle à cet effet. Si l'on regarde un peu dans le détail les modèles physiologiques proposés et les résultats qu'ils produisent, on s'aperçoit qu'un modèle classique à un compartiment devrait suffire, que le passage de l'éther de glycol à l'acide se fait très rapidement (en première approximation, instantanément), et que l'acide est éliminé par un processus du premier ordre. Un tel modèle est présenté sur la figure 8. Le modèle est similaire à celui de l'équation 1 :

$$\frac{d[C_{AMA}]}{dt} = \left(Q_p [C_{ME - air}] - \left(\frac{Q_p}{PC_{ME}} + Ke \times V \right) C_{AMA} \right) / V \quad (2)$$

Ici aussi quatre paramètres sont nécessaires : Q_p , PC_{ME} , V et Ke (Ke est la constante d'élimination urinaire du MAA et remplace ici la clairance CL). Il se trouve que tous ces paramètres ont été directement mesurés chez la souris et l'humain (tableau I). Le problème de l'extrapolation inter-espèces est donc très simplifié par l'utilisation de ce modèle. Notons que pour simuler la perfusion d'EGME, il suffit de remplacer Q_p en entrée par la vitesse de perfusion du produit.

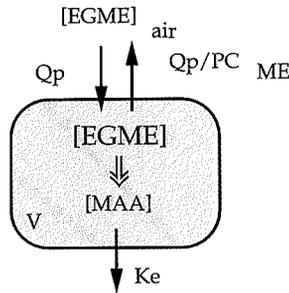


Figure 8 : Modèle mono-compartmental décrivant la toxicocinétique de l'EGME et de l'acide méthoxyacétique (MAA). Ce modèle permet de prédire la concentration de MAA en fonction du temps et de la concentration d'EGME dans l'air. Les symboles sont : V , volume de distribution ; Q_p , flux pulmonaire ; PC_{ME} , coefficient de partage ; K_e , constante d'élimination urinaire du MAA.

Tableau 1 : Valeurs des paramètres utilisés pour le modèle mono-compartmental de toxicocinétique de l'acide méthoxyacétique (voir figure 8)

Paramètre	Mise à l'échelle ^(a)	Valeur utilisée	
		Souris	Humain
Flux pulmonaire, Q_p	$0,47 P^{0,7}$	$0,045$ ^(b)	$9,0$ ^(b,c)
Coefficient de partage, PC_{ME}	—	$35\ 000$ ^(d)	$35\ 000$ ^(e)
Volume de distribution, V	P	$0,035$ ^(d)	70 ^(b,c)
Constante d'élimination, K_e	$0,0008 P^{-0,4}$	$0,003$ ^(f)	$0,00015$ ^(g)

^(a) Relations allométriques : P : poids corporel, en kg, de l'espèce considérée. Unités : Q_p en litres/minute, V en litres, K_e en minutes⁻¹

^(b) (US Environmental Protection Agency (USEPA), 1988 ; International Life Science Institute (ILSI), 1994)

^(c) (International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1975)

^(d) (Clarke et coll., 1993)

^(e) (Johanson et Dynesius, 1988)

^(f) Clarke et coll. (1993) donnent des valeurs de $0,001$ à $0,002$ minutes⁻¹. La valeur de $0,003$ minutes⁻¹ a été utilisée, pour un meilleur ajustement aux données

^(g) (Groeseneken et coll., 1989)

La figure 9 montre que le modèle reproduit approximativement la cinétique du MAA observée chez la souris femelle (ou l'embryon) après une perfusion intra-péritonéale de 400 mg/kg d'EGME (administrés sur 6 heures) (Welsch et coll., 1995). Incidemment, cette injection est équivalente, chez la souris, à l'inhalation de 400 ppm d'EGME pendant la même durée. L'ASC de la cinétique présentée figure 9 est de 41 mMxh (l'ASC a la dimension d'une concentration multipliée par un temps). Pour une exposition plus proche des

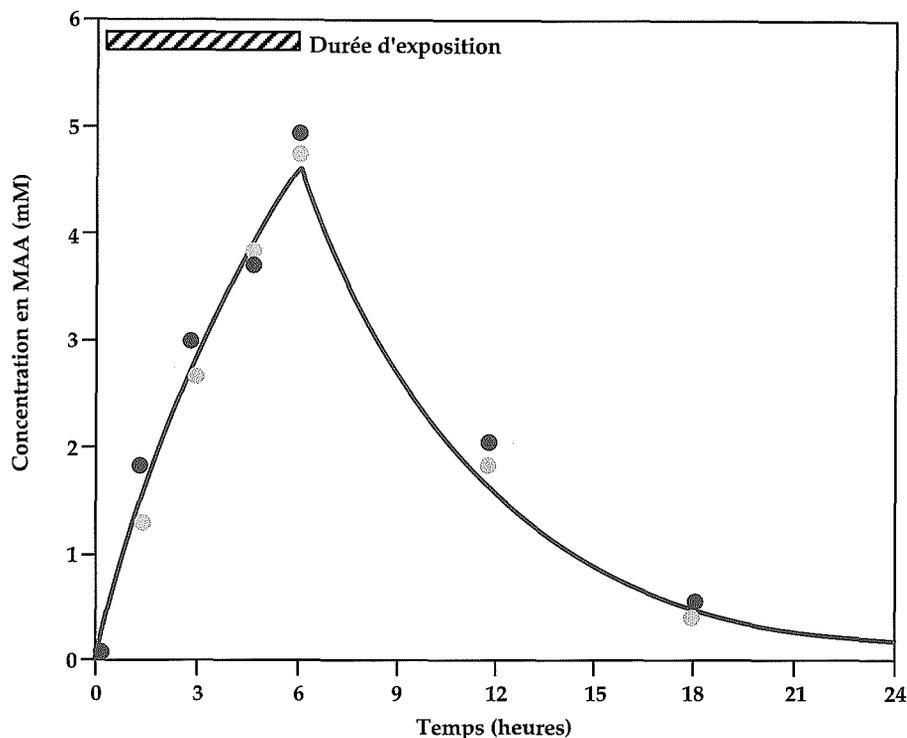


Figure 9 : Données de cinétique de la concentration plasmatique (cercles pleins) ou embryonnaire (cercles ouverts) de l'acide méthoxyacétique (MAA), après exposition de souris femelles à 400 mg/kg d'EGME en perfusion intrapéritonéale, durant 6 heures (Welsch et coll., 1995). Les prédictions fournies par le modèle présenté figure 8 sont en trait plein.

expositions humaines professionnelles (inhalation de 5 ppm durant 8 heures par jour, 5 jours par semaine), on voit (figure 10) que la souris n'accumule pas de MAA. La figure 10 présente le résultat d'une simulation par le modèle, et elle est similaire à la figure présentée par Welsch et coll. (1995) avec un modèle beaucoup plus compliqué (figure 6). Dans ce cas, l'ASC pour une semaine est de 3,5 mMxh. Un humain exposé de la même façon accumule le MAA jusqu'à ce qu'un équilibre dynamique soit atteint (en trois semaines) (figure 11). Dans ces conditions d'équilibre, l'ASC est de 8,8 mMxh. Une même exposition conduit donc à une dose interne environ 2,5 fois plus forte chez l'humain que chez la souris. La figure 12 présente la relation entre ASC du MAA et concentration d'exposition à l'EGME. Cette relation est linéaire puisque le modèle utilisé est lui-même linéaire. On peut voir que des niveaux de MAA fortement toxiques chez la souris (40 mMxh) sont atteints chez l'humain lors d'expositions à environ 150 ppm d'EGME (8 heures par jour, 5 jours par semaine). Il serait inacceptable d'exposer des individus à de telles

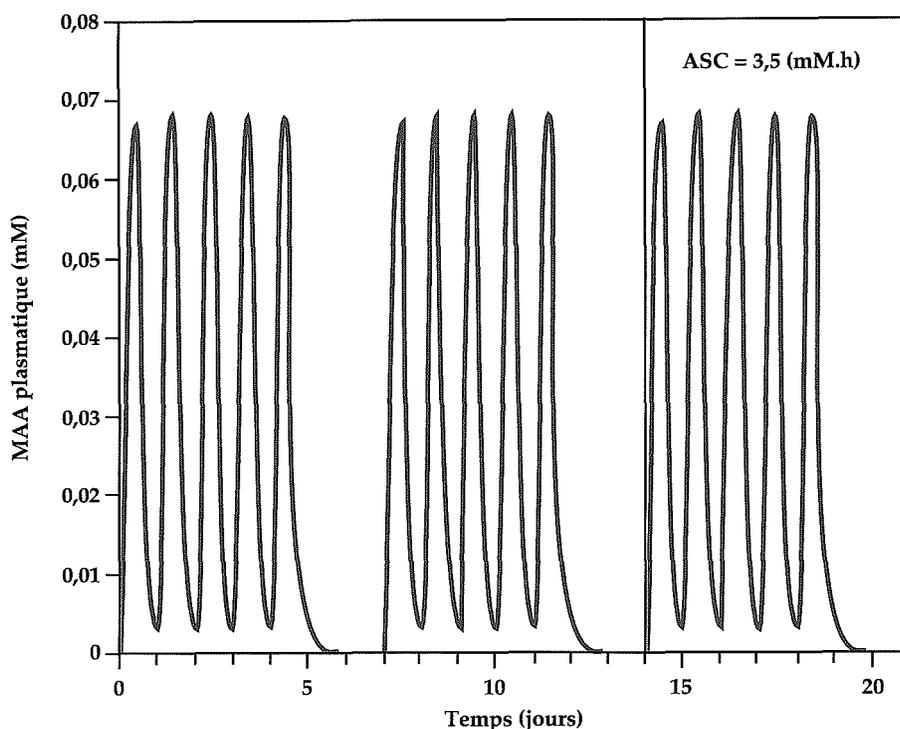


Figure 10 : Prédiction de la cinétique de la concentration plasmatique en acide méthoxycétique (MAA), après exposition de souris femelles à 5 ppm d'EGME par inhalation, 8 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 3 semaines. Le modèle de la figure 8 a été utilisé. L'aire sous la courbe (ASC) pour la dernière semaine est estimée à 3,5 mM×h.

concentrations. En l'absence d'un modèle quantitatif validé permettant de passer du MAA au risque de malformations fœtales, l'application d'un facteur de sécurité supplémentaire (par exemple, un facteur 10) permet de fixer une limite supérieure aux expositions professionnelles à l'EGME. Dans le cas où la relation entre ASC et exposition serait non-linéaire, les conclusions qualitatives ne seraient sans doute pas modifiées.

En conclusion, la modélisation de la toxicocinétique des substances chimiques permet de déduire scientifiquement et quantitativement des facteurs de sensibilité entre espèces animales. Avec son aide, il est possible de se baser sur la dose interne, effective, de toxique pour évaluer le risque d'atteinte d'organes cibles. Cette technique, qui vient en support de l'évaluation des risques est maintenant bien établie.

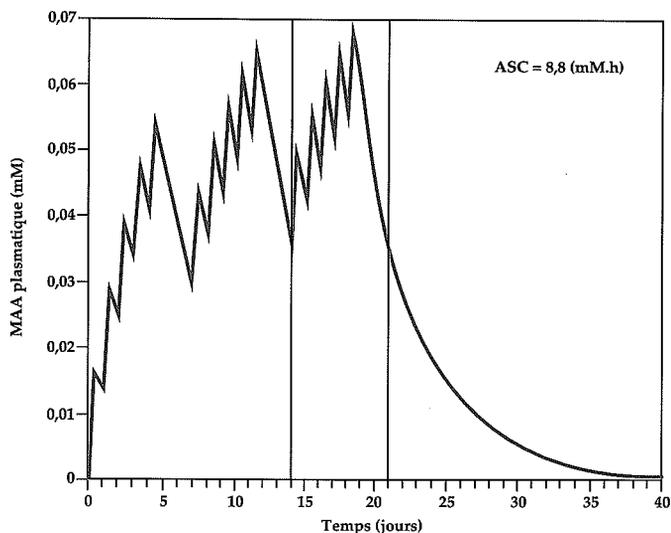


Figure 11 : Prédiction de la cinétique de la concentration plasmatique en acide méthoxyacétique (MAA), après exposition d'un sujet humain à 5 ppm d'EGME par inhalation, 8 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 3 semaines. Le modèle de la figure 8 a été utilisé. L'aire sous la courbe (ASC) pour la dernière semaine d'exposition est estimée à 8,8 mM×h.

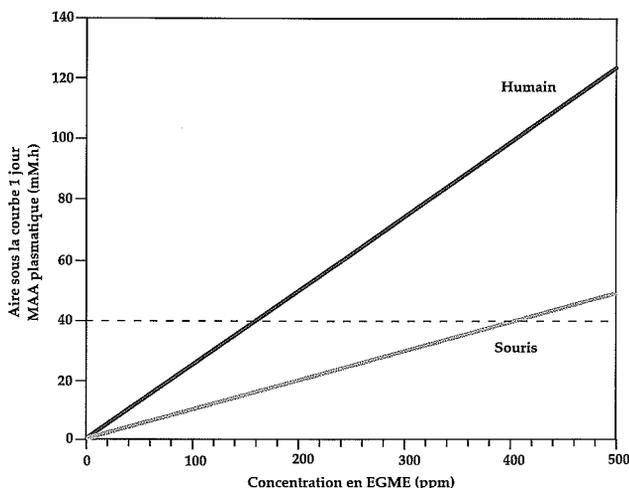


Figure 12 : Prédictions des relations entre la concentration d'EGME dans l'air inhalé (6 heures par jour, 5 jours par semaine) et aire sous la courbe d'acide méthoxyacétique (MAA) pour un jour d'exposition, à l'équilibre. Le modèle de la figure 8 a été utilisé. À exposition externe égale, l'humain subit une dose interne 2,5 fois plus forte. Une exposition interne à 40 mM.h cause chez la souris, au huitième jour de la gestation, 10 % de malformations à la naissance, et au onzième jour, 50 % de malformations.

Dans le cas des éthers de glycol, les modèles simples sont sans doute à peu près aussi performants que des modèles complexes. Ceci tient en partie au fait que ces produits sont rapidement absorbés, distribués dans le corps et métabolisés. Les principaux métabolites, acides, ont probablement une cinétique du premier ordre. C'est certainement le cas pour l'EGME. Dans ces conditions, la toxicocinétique de l'EGBE explique la sensibilité du rat à l'hémolyse induite par ce produit. En revanche, la toxicocinétique de l'EGME conduit à conclure que l'exposition fœtale à l'acide correspondant serait 2,5 fois plus forte chez la femme que chez la souris, lors de fortes expositions. Des calculs analogues pourraient être faits pour les autres éthers de glycol et d'autres organes cibles. Les concentrations d'exposition acceptables pour ces produits devraient être calculées en prenant comme dose l'aire sous la courbe de concentration de l'acide correspondant, si l'on veut tenir compte rationnellement des différences de cinétique entre espèces animales.

Frédéric Yves BOIS

*Laboratoire de méthodologie d'évaluation des risques
Institut national de l'environnement industriel et des risques, Verneuil-en-Halatte*

BIBLIOGRAPHIE

ADOLPH EF. Quantitative relations in the physiological constitution of mammals. *Science* 1949, **109** : 579-585

ANDERSEN MA. Tissue dosimetry, physiologically-based pharmacokinetic modeling, and cancer risk assessment. *Cell Biol Toxicol* 1989, **5** : 405-416

ANDERSEN ME. What do we mean by... dose ? *Inhalation Toxicology* 1995, **7** : 909-915

ANDERSEN ME, KREWSKI D, WITHEY JR. Physiological pharmacokinetics and cancer risk assessment. *Cancer Lett* 1993, **69** : 1-14

ANDERSEN ME, RAMSEY JC. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Dev Toxicol Environ Sci* 1983, **11** : 415-418

BACHMANN K, PARDOE D, WHITE D. Scaling basic toxicokinetic parameters from rat to man. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 400-407

BAILER AJ, DANKOVIC DA. An introduction to the use of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment. *Stat Methods Med Res* 1997, **6** : 341-358

BALANT LP, GEX-FABRY M. Physiological pharmacokinetic modelling. *Xenobiotica* 1990, **20** : 1241-1257

- BARTON HA, ANDERSEN ME, CLEWELL HJ. Harmonization : developing consistent guidelines for applying mode of action and dosimetry information to cancer and noncancer risk assessment. *Human Ecol Risk Assess* 1998, **4** : 75-115
- BOIS FY, GELMAN A, JIANG J, MASZLE D, ZEISE L, ALEXEEF G. Population toxicokinetics of tetrachloroethylene. *Arch Toxicol* 1996a, **70** : 347-355
- BOIS FY, JACKSON E, PEKARI K, SMITH M. Population toxicokinetics of benzene. *Environ Health Perspect* 1996b, **104** : 1405-1411
- BOIS FY, SMITH T, GELMAN A, CHANG HY, SMITH A. Optimal design for a study of butadiene toxicokinetics in humans. *Toxicol Sci* 1999, **49** : 213-224
- BOXENBAUM H. Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm* 1982, **10** : 201-227
- BOXENBAUM H. Interspecies pharmacokinetic scaling and the evolutionary-comparative paradigm. *Drug Metab Rev* 1984, **15** : 1071-1121
- CARR GJ, PORTIER CJ. An evaluation of the Rai and Van Ryzin dose-response model in teratology. *Risk Anal* 1991, **11** : 111-120
- CASHMAN JR, PEROTTI BYT, BERKMAN CE, LIN J. Pharmacokinetics and molecular detoxication. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 23-40
- CHARNICK SB, KAWAI R, NEDELMAN JR, LEMAIRE M, NIEDERBERGER W, SATO H. Physiologically based pharmacokinetic modeling as a tool for drug development. *J Pharmacokinet Biopharm* 1995, **23** : 217-229
- CICOLLELA A. Evaluation des risques pour la reproduction liés aux éthers de glycol. *Santé Publique* 1997, **9** : 157-183
- CLARKE DO, ELSWICK BA, WELSCH F, CONOLLY RB. Pharmacokinetics of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid in the pregnant mouse : a physiologically based mathematical model. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993, **121** : 239-252
- CLEWELL HJ, ANDERSEN ME. Risk assessment extrapolations and physiological modeling. *Toxicol Ind Health* 1985, **1** : 111-134
- CORLEY RA, BORMETT GA, GHANAYEM BI. Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, **129** : 61-79
- DROZ PO, GUILLEMIN MP. Human styrene exposure - V. Development of a model for biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 1983, **53** : 19-36
- FERNANDEZ JG, DROZ PO, HUMBERT BE, CAPEROS JR. Trichloroethylene exposure - Simulation of uptake, excretion, and metabolism using a mathematical model. *Br J Ind Med* 1977, **34** : 43-55
- GARGAS ML, MEDINSKY MA, ANDERSEN ME. Pharmacokinetic modeling approaches for describing the uptake, systemic distribution, and disposition of inhaled chemicals. *Crit Rev Toxicol* 1995, **25** : 237-254
- GELMAN A, BOIS FY, JIANG J. Physiological pharmacokinetic analysis using population modeling and informative prior distributions. *J Am Stat Ass* 1996, **91** : 1400-1412
- GERLOWSKI LE, JAIN RK. Physiologically based pharmacokinetic modeling : principles and applications. *J Pharm Sci* 1983, **72** : 1103-1127

- GIBALDI M, PERRIER D. Pharmacokinetics. Marcel DEKKER. New York, 1982
- GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 1989, **61** : 243-247
- HOAR RM. Developmental toxicity : extrapolation across species. *J Am College Toxicol* 1995, **14** : 11-20
- INGS RM. Interspecies scaling and comparisons in drug development and toxicokinetics. *Xenobiotica* 1990, **20** : 1201-1231
- ICRP (International Commission on Radiological Protection). Report of the Task Group on Reference Man - A Report Prepared by a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection. Oxford : Pergamon Press, 1975
- INTERNATIONAL LIFE SCIENCE INSTITUTE (ILSI). Physiological Parameters Values for PBPK Models : International Life Science Institute (ILSI), 1994
- JOHANSON G. Use of toxicokinetics in risk assessment based in *vitro* data. *Alternatives to Laboratory Animals* 1993, **21** : 173-180
- JOHANSON G, DYNESIUS B. Liquid/air partition coefficients of six commonly used glycol ethers. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 561-564
- KOHN MC. Achieving credibility in risk assessment models. *Toxicol Lett* 1995, **79** : 107-114
- LEROUX BG, LEISENRING WM, MOOLGAVKAR SH, FAUSTMAN EM. A biologically-based dose-response model for developmental toxicology. *Risk Anal* 1996, **16** : 449-458
- LUDDEN TM, GILLESPIE WR, BACHMAN WJ. Commentary on « Physiologically based pharmacokinetic modeling as a tool for drug development ». *J Pharmacokinetic Biopharm* 1995, **23** : 231-235
- LUECKE RH, WOSILAIT WD, PEARCE BA, YOUNG JF A physiologically based pharmacokinetic computer model for human pregnancy. *Teratology* 1994, **49** : 90-103
- LUECKE RH, WOSILAIT WD, PEARCE BA, YOUNG JF A computer model and program for xenobiotic disposition during pregnancy. *Comput Methods Programs Biomed* 1997a, **53** : 201-224
- LUECKE RH, WOSILAIT WD, YOUNG JF. Mathematical analysis for teratogenic sensitivity. *Teratology* 1997b, **55** : 373-380
- MAHMOOD I, BALIAN JD. Interspecies scaling : predicting clearance of drugs in humans. Three different approaches. *Xenobiotica* 1996, **26** : 887-895
- O'FLAHERTY EJ, SCOTT W, SCHREINER C, BELILES RP. A physiologically based kinetic model of rat and mouse gestation : disposition of a weak acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992, **112** : 245-256
- O'FLAHERTY EJ. Physiologically based pharmacokinetic models in developmental toxicology. *Risk Analysis* 1994, **14** : 605-611
- O'FLAHERTY EJ, NAU H, MCCANDLESS D, BELILES RP, SCHREINER CM, SCOTT WJ. Physiologically based pharmacokinetics of methoxyacetic acid : dose-effect considerations in C57BL/6 mice. *Teratology* 1995a, **52** : 78-89

O'FLAHERTY EJ, POLAK J, ANDRIOT MD. Incorporation of temporal factors into physiologically based kinetic models for risk assessment. *Inhalation Toxicology* 1995b, 7 : 917-925

O'FLAHERTY EJ. Physiologically based models of metal kinetics. *Crit Rev Toxicol* 1998, 28 : 271-317

ROWLAND M, TOZER TN. Clinical Pharmacokinetics : concepts and applications. LEA and FEBIGER, Philadelphia, 1989

RYAN L. Quantitative risk assessment for developmental toxicity. *Biometrics* 1992, 48 : 163-174

SHEINER LB. Analysis of pharmacokinetic data using parametric models – 1 : regression models. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1984, 12 : 93-117

SIMMONS JE. Application of physiologically based pharmacokinetic modelling to combination toxicology. *Food Chem Toxicol* 1996, 34 : 1067-1073

SPEAR R, BOIS F. Parameter variability and the interpretation of physiologically based pharmacokinetic modeling results. *Environ Health Perspect* 1994, 102 : 61-66

TERRY KK, ELSWICK BA, WELSCH F, CONOLLY RB. Development of a physiologically based pharmacokinetic model describing 2-methoxyacetic acid disposition in the pregnant mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, 132 : 103-114

THOMAS G, SANDOUK P, GIRRE C, SCHERRMANN J-M. Toxicocinétique des substances chimiques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Paris, France : Editions Techniques, 1995 : 16-001-A-20

USEPA (United-States Environmental Protection Agency). Reference Physiological Parameters in Pharmacokinetic Modeling. Washington, DC : US Environmental Protection Agency, 1988

WATANABE K, BOIS F. Interspecies extrapolation of physiological pharmacokinetic parameter distributions. *Risk Anal* 1996, 16 : 741-754

WELSCH F, BLUMENTHAL GM, CONOLLY RB. Physiologically based pharmacokinetic models applicable to organogenesis : extrapolation between species and potential use in prenatal toxicity risk assessments. *Toxicol Lett* 1995, 82/83 : 539-547

WOODRUFF T, BOIS FY. Optimization issues in physiological toxicokinetic modeling - a case study with benzene. *Toxicol Lett* 1993, 69 : 181-196

WOODRUFF T, BOIS FY, AUSLANDER D, SPEAR R. Structure and parametrization of toxicokinetic models : their impact on model predictions. *Risk Anal* 1992, 12 : 189-201