

**Le mercredi 28 août 2013  
de 12 h à 12 h 25  
Pavillon Marguerite-d'Youville, salle 3036  
2375, chemin de la Côte-S<sup>te</sup>-Catherine, Montréal (Québec)**

**Évaluation de l'impact de la variabilité physiologique sur l'ampleur des interactions  
métaboliques entre les xénobiotiques**

Conférencier: Michel Bteich, étudiant à la maîtrise (travail dirigé)  
Directeur de recherche: Sami Haddad, professeur au département

Résumé :

Une interaction métabolique entre des xénobiotiques peut affecter le risque toxique chez l'individu. Conséquemment, les variabilités interindividuelles peuvent causer une variabilité d'altération de réponses au sein d'une population. L'objectif principal de cette étude, est d'évaluer l'impact des variabilités physiologiques et biochimiques, dans une sous-population d'adultes (âge moyen : 41 ans, étendue : 18-64 ans), sur l'ampleur de l'inhibition compétitive entre les xénobiotiques liés ou non à l'albumine et métabolisés distinctivement par les cytochromes P2E1, 3A4 et 1A2.

Trois modèles de clairance hépatique (CLh) ont été sélectionnés, « Well-Stirred », « Parallel-Tube » et le modèle récemment adapté par Poulin et al. (2011), pour des extrapolations in vitro-in vivo. Des données colligées sur des paramètres pertinents ayant des caractéristiques statistiques (moyenne, écart-type), servent comme « intrants » dans ces modèles pour effectuer des simulations Monte-Carlo.

Les graphiques obtenus des simulations, montrent une diminution de CLh (L/min) et un rétrécissement des bandes de variabilité, en fonction de l'augmentation des valeurs de concentration d'inhibiteur ( $[I]/K_i$ ). Le changement de CLh devient statistiquement significatif à des valeurs différentes de  $[I]/K_i$  selon les modèles, l'enzyme et la clairance intrinsèque. Plus la variabilité interindividuelle de l'enzyme est élevée, plus  $[I]/K_i$  doit être grande pour avoir un impact de l'inhibition, au sein d'une population. Dans le modèle d'extrapolation de Poulin, la variabilité de la fraction libre dans le milieu d'incubation, a aussi un impact sur la variabilité de la clairance estimée.

La modélisation en pharmacocinétique à base physiologique, permet de considérer la présence d'impacts des variabilités interindividuelles sur l'ampleur des interactions métaboliques dans une population. Ce type d'approche quantitative pourrait être incorporé en analyse du risque des polluants de l'environnement.